

Université de Lille 2
Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 22 juin 2017
Par Mlle Bultel Alicia**

Les probiotiques aujourd'hui :

Où en est-on ?

Membres du jury :

Président : M. Hermann Emmanuel, Maître de conférences des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie Lille2

Assesseur(s) :

M. Hennebelle Thierry, Professeurs des Universités en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie Lille2

Mme Singer Elisabeth, Maître de conférences des Universités en Bactériologie, Faculté de Pharmacie Lille2

Membre(s) extérieur(s) : Vo Phi Lam, Pharmacien adjoint, Pharmacie Saint Christophe, à Tourcoing



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPRez Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUx Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A mon directeur de thèse, Mr Thierry Hennebelle, pour m'avoir fait l'honneur de diriger et d'encadrer ma thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide qui ont permis l'aboutissement de mon travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

Au président du jury, Mr Emmanuel Hermann, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury à l'occasion de cette soutenance.

Recevez l'assurance de toute ma reconnaissance.

Aux membres du jury, Mme Elisabeth Singer et Lam, pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury. Veuillez recevoir les remerciements les plus chaleureux pour l'intérêt que vous portez au sujet de ma thèse.

Pour moi, Lam, tu es l'une de mes plus belles rencontres professionnelles.

A mes parents, je voulais les remercier du fond du cœur pour m'avoir permis d'entreprendre ces études et d'avoir pu aller jusqu'au bout. Je sais que pour vous, cela sera une grande fierté d'avoir votre fille pharmacien. Je vous dédie cette thèse en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes grands parents, pour avoir toujours été présent pour moi depuis toujours, pour être des grands-parents aimants et attentionnés.

A mon amour, merci de m'avoir soutenue depuis le début de mes études, pour ta patience, ton écoute, ton attention. Merci d'être à mes côtés.

A Marine, mon binôme de choc, merci pour toutes ces années à tes côtés aux cours, aux examens, aux TP. Merci d'avoir été une amie indispensable à mes côtés et je nous souhaite plein de bonheur pour notre vie future.

A mes collègues de la pharmacie du Centre, pour votre amitié, votre soutien et vos encouragements. Je peux dire que j'ai vraiment des collègues en or !

Au patron, pour m'avoir fait confiance et permis d'entrer dans la pharmacie.

Aux pharmacies Cerf et Delobelle, merci de m'avoir fait confiance lors de mes premiers emplois.

A ma famille, merci pour votre présence a mes cotés.

TABLE DES MATIERES

Index des figures	12
Index des tableaux	12
Table des abréviations	13
INTRODUCTION	13
1. LA FLORE INTESTINALE	15
1.1 DEFINITION D'UN ORGANE A PART ENTIERE	15
1.2 COMPOSITION DE LA FLORE	15
1.2.1 Mise en place à la naissance	15
1.2.1.1 Les facteurs influençant	16
a) Le mode d'accouchement	16
b) Terme de la naissance	16
c) L'alimentation	17
d) Antibiothérapie	17
1.3 RÉPARTITION DANS L'ORGANISME	18
1.3.1 <i>Composition quantitative</i>	18
1.3.2 <i>Composition qualitative</i>	19
1.3.2.1 Méthode d'analyse	19
a) Méthodes traditionnelles de cultures	19
b) Les nouvelles méthodes d'analyse moléculaire	20
c) la métagénomique	21
1.3.2.2 Les espèces rencontrées	22
1.3.2.3 Notion d'entérotype	23
2. FONCTIONS DE LA FLORE INTESTINALE	24
2.1 ACTIVITE METABOLIQUE ET ENERGETIQUE	24
2.1.1 <i>Métabolisme des glucides</i>	24
2.1.2 <i>Métabolisme des gaz</i>	25
2.1.3 <i>Métabolisme des protéines</i>	25
2.1.4 <i>Métabolisme des lipides</i>	26
2.1.6 <i>Métabolisme de l'hémoglobine</i> ..	27
2.1.7 <i>Synthèse de vitamines</i>	27
2.1.8 <i>le microbiote et les xénobiotiques</i>	27
2.2 EFFET BARRIÈRE	28
2.2.1 <i>Rôle de l'épithélium et des jonctions intercellulaires</i>	29
2.2.1.1 Physiologie de l'intestin grêle	29
2.2.1.2 Les mucines	31
2.2.1.3 Les peptides anti-microbiens	32
2.2.1.3 Autres	32
2.3 MISE EN PLACE DE L'IMMUNITÉ	32
2.3.1 <i>Immunité innée</i>	32
2.3.2 <i>La phagocytose</i>	34
2.3.3 <i>Immunité adaptative</i>	34
2.3.3.1 Les plaques de Peyer	35
2.3.3.2 Phénomène de tolérance	35
2.3.3.3 Homéostasie intestinale	37

2.3.4 Rupture d'homéostasie : la dysbiose.....	38
a) L'antibiothérapie	38
b) Problème de résistance due au microbiote intestinal	38
c) Les traitements antiacides	39
d) Gastro-entérite	39
e) Carence en fibres alimentaires.....	39
2.3.5 <i>Pathologies en lien avec une dysbiose du microbiote</i>	39
2.3.5.1 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et autres pathologies digestives.....	40
a) Troubles fonctionnels intestinaux.....	40
b) Les MICI.....	41
c) Entérocolite ulcéro-nécrosante du nourrisson	42
d) Syndrome du grêle court	43
e) Cancers digestifs	43
2.3.5.2 L'obésité et maladies métaboliques.....	44
2.3.5.3 Allergie et asthme	45
2.3.5.4 Système nerveux central	45
3. LES PROBIOTIQUES.....	46
3.1 GÉNÉRALITÉS.....	46
3.1.1 <i>Historique</i>	46
3.1.2 <i>Définition</i>	47
3.1.2.1 Les prébiotiques	47
3.1.2.2 Les symbiotiques	48
3.2 PROPRIÉTÉS ET CARACTÉRISTIQUES DES PROBIOTIQUES.....	48
A. <i>Identification phénotypique et génotypique</i>	48
B. <i>Stabilité au cours du temps</i>	49
C. <i>Résistance dans l'organisme</i>	50
D. <i>Innocuité pour l'hôte</i>	51
E. <i>Notion de dosage</i>	51
3.3 LES DIFFÉRENTS TYPES DE MICRO-ORGANISMES	52
3.3.1 <i>Les Bifidobactéries</i>	52
3.3.2 <i>Les Lactobacilles</i>	53
3.3.3 <i>Les levures</i>	54
3.4 MODE D'ACTION DES PROBIOTIQUES.....	55
3.5 EFFET THÉRAPEUTIQUE DES PROBIOTIQUES.....	56
3.5.1 <i>Au niveau du tube digestif</i>	57
3.5.1.1 Digestion du lactose.....	57
➤ Rappel : les yaourts	58
3.5.1.2 Gastroentérite	59
3.5.1.3 Diarrhée aiguë du nourrisson et de l'enfant.....	60
3.5.1.4 Diarrhées associées aux antibiotiques.....	63
3.5.1.5 La transplantation fécale	67
3.5.1.6 Diarrhée du voyageur.....	70
3.5.1.7 Les coliques infantiles	71
3.5.1.8 Éradication de <i>Helicobacter pylori</i> dans l'UGD	72
3.5.1.9 Les troubles fonctionnels intestinaux.....	74
3.5.1.10 Les maladies inflammatoires chroniques	76
3.5.1.11 Cancer colorectal.....	81
3.5.1.12 Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré	82
3.5.2 <i>Allergie</i>	83

3.5.2.1	Présentation de la réaction allergique	83
3.5.2.2	La dermatite atopique	88
3.5.3	<i>En gynécologie</i>	91
3.5.3.1	Cas d'une mycose vaginale : la candidose vulvovaginale.....	94
3.5.4	<i>Le microbiote urinaire</i>	96
3.5.5	<i>Probiotiques et obésité</i>	96
3.5.6	<i>La flore impliquée dans le diabète</i>	99
3.5.7	<i>Application en psychiatrie</i>	99
3.5.8	<i>Effet adjuvant des probiotiques lors de la vaccination</i>	101
3.5.9	<i>Au niveau ORL</i>	102
3.5.10	<i>Effets indésirables et contre-indications des probiotiques</i>	102
	CONCLUSION	106
	BIBLIOGRAPHIE	107

❖ Index des figures

Figure 1 : Influence du mode d'alimentation sur la flore fécale de nourrisson en bonne santé

Figure 2 : Répartition des micro-organismes le long du tube digestif

Figure 3 : Evolution de la flore bactérienne fécale au cours de la vie

Figure 4 : Fermentation des glucides

Figure 5 : La barrière intestinale

Figure 6 : La voie paracellulaire

Figure 7 : La voie transcellulaire

Figure 8 : Schéma de l'activation de l'immunité innée

Figure 9 : Les plaques de Peyer

Figure 10 : Différenciation des lymphocytes T naifs en lymphocytes T de type Th1, Th2, Th17 et Treg

Figure 11 : Analyse en composantes principales du microbiote fécal de sujets sains et de sujets atteints de MICI en rémission ou en poussée

Figure 12 : Aspect microscopique d'isolats *Bifidobacterium* sp, x1000

Figure 13 : Photographie de microscopie électronique de *Lactobacillus salivarius*

Figure 14 : Vue au microscope électronique de *Saccharomyces cerevisiae*

Figure 15 : Etude prospective, randomisée, en double aveugle sur 40 enfants de 6 à 36 mois hospitalisés en raison d'une diarrhée aiguë avec supplémentation en *Lactobacillus reuteri* *Protectis* (10^{10} UFC/jour)

Figure 16 : Conséquence de l'antibiothérapie sur la flore intestinale

Figure 17 : Mécanisme inflammatoire de l'asthme

Figure 18 : Influence des facteurs maternels sur la diversité du microbiote digestif des enfants non atopiques et atopiques

Figure 19 : Effet des lactobacilles vaginaux que les microorganismes pathogènes

Figure 20 : Différence entre un microbiote intestinal en bonne santé et le microbiote d'un obèse

❖ Index des tableaux

Tableau 1 : Exemple de classification de deux bactéries probiotiques *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*

Tableau 2 : Fréquence des entéropathogènes chez les enfants européens de 0 à 5 ans.

Tableau 3 : Essais randomisés qui montrent un effet significatif des probiotiques versus placebo pour prévenir les perturbations intestinales liées à l'antibiothérapie

Tableau 4 Questionnaire de présélection des donneurs pour une TF

Tableau 5 : Résultats des méta-analyses évaluant l'effet des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable

Tableau 6 : Résultats des essais contrôlés testant l'efficacité des probiotiques sur les MICI

❖ Table des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNr : Acide désoxyribonucléique ribosomal

ARN : Acide ribonucléique

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CPM : Colite pseudomembraneuse

CVV : Candidose vulvo-vaginale

DA : Dermatite atopique

DAA : Diarrhée associée aux antibiotiques

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

EFSA : European Food Safety Authority

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

GALT : Gut-associated lymphoid tissue

IFN : Interferon

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

kB : Kilobase

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale

NK : Natural killer

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

RCH : Rectocolite hémorragique

SCG : Syndrome du grêle court

SRO : Soluté de réhydratation orale

TLR : Toll-like receptor

TF : Transplantation fécale

TFI : Troubles fonctionnels intestinaux

UFC : Unité formant colonie

UGD : Ulcère gastroduodénale

Introduction

Le terme « probiotique » est apparu dans nos officines assez récemment, bien que son origine date de plus d'un demi-siècle. Ils font l'objet d'un intérêt grandissant de la part des patients attirés par des médecines alternatives. Le pharmacien d'officine sera donc de plus en plus amené à délivrer ces produits aussi bien en préventif qu'en curatif, que ce soit dans le cadre d'une prescription, d'une demande spontanée ou d'un conseil associé. Ils peuvent constituer une alternative aux médicaments allopathiques pour traiter des pathologies diverses comme les troubles digestifs, l'allergie.

En Europe, le probiotique est considéré comme un complément alimentaire et non comme médicament donc ne peut prétendre être efficace dans le traitement ou l'atténuation des maladies. Actuellement, le marché des probiotiques prend de plus en plus de plus de place dans les officines.

Ces probiotiques vont agir au niveau de la flore intestinale, qu'on connaît aussi sous le nom de microbiote, qui regroupe tous les micro-organismes hébergés dans l'organisme. De par son importance, l'intestin et son microbiote qu'il héberge sont qualifiés de « deuxième cerveau ».

Cependant, le nombre d'études reste encore insuffisant et de nombreuses questions se posent encore sur leur mode d'action. En effet, le manque de données et de recul sur les probiotiques ne permet pas aux pharmaciens d'avoir le même discours. La question qui se pose est de savoir où en sont les recherches actuelles sur les effets des probiotiques ? A-t-on suffisamment de recul pour garantir l'innocuité de ces bactéries ?

Dans une première partie, nous allons définir ce qu'est le microbiote intestinal grâce aux connaissances actuelles. Nous parlerons de la mise en place du microbiote, de sa composition et nous aborderons ses fonctions essentielles au sein de l'organisme. Nous verrons ensuite comment ce microbiote intervient dans la genèse de certaines pathologies, qu'elles soient digestives ou extra-digestives. Dans la seconde partie, nous aborderons les indications reconnues des probiotiques ainsi que les nouvelles avancées de la recherche.

1. La flore intestinale

1.1 Définition d'un organe à part entière

La flore intestinale, qui peut être aussi appelée le microbiote, est un écosystème complexe qui est composé de 10^{12-14} micro-organismes comprenant 500 à 1000 espèces différentes avec un poids d'environ 1 à 2 kg (1), se trouvant dans le tube digestif. On peut parler d'organe à part entière car cela représente 10 à 20 fois le nombre total de cellules de l'organisme(2). Elle comprend des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées.

Au niveau du génome, l'immense diversité du microbiome, qui contient environ 5 millions de gènes bactériens, doit être comparée aux 24 000 gènes du génome humain.

Elle évolue de la naissance jusqu'à sa stabilisation vers l'âge de 2 ans. Propre à chaque individu, elle peut notamment être modifiée lors d'une perturbation telle que par exemple la prise d'un antibiotique, avant un retour à l'équilibre. Elle assure des fonctions quasi identiques pour chaque individu.(3)

C'est un élément essentiel pour l'organisme avec lequel elle vit en symbiose. Ce microbiote interagit avec de nombreuses fonctions de l'organisme(4). Elle apparaît comme un « organe » essentiel pour le maintien en bonne santé.

On retrouve aussi des populations bactériennes au niveau cutané, vaginal, buccal et respiratoire.

1.2 Composition de la flore

De nombreux facteurs vont venir modifier la flore intestinale tout au long de la vie d'un individu, comme l'âge gestationnel, le mode d'accouchement ainsi que l'environnement dans lequel il interagit.

1.2.1 Mise en place à la naissance

Il est généralement admis que dans le ventre de sa mère, le fœtus possède un intestin totalement dépourvu de micro-organisme, il est donc stérile. Or des études récentes ont montré la présence de micro-organismes dans le liquide amniotique, les membranes fœtales, le cordon et le placenta.(3)

La colonisation du tube digestif commence à la naissance, dès la rupture du placenta(2). Le nouveau-né se retrouve brutalement plongé dans un environnement bactérien riche et va se coloniser rapidement.(5) Les muqueuses stériles (digestives, urogénitales, naso-buccales et respiratoire, ainsi que la peau) constituent un ensemble de niches écologiques qui sont très favorables à la colonisation bactérienne.(6) Le nouveau-né est ensuite continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées de l'adulte.

1.2.1.1 Les facteurs influençants

a) Le mode d'accouchement

Lors d'un accouchement par voie classique (voies basses), il y aura contamination par la mère avec contact direct de la flore vaginale et fécale qui donnera une flore « simple ». Cependant toutes les bactéries auxquelles le nouveau-né est exposé ne vont pas s'implanter. On y retrouve principalement les entérobactéries et bifidobactéries d'origine fécale ainsi que les lactobacilles d'origine vaginale.

Les enfants nés par césarienne rencontrent en premier lieu les bactéries de l'environnement : celles de l'air et du personnel soignant. On rencontrera alors les entérobactéries, entérocoques et staphylocoques. L'environnement est un facteur important notamment liés aux conditions d'hygiène strictes. On observe un retard de colonisation des bactéries commensales telles qu'*Escherichia coli* dans les pays industrialisés. On note une différence de la flore entre les enfants nés dans des pays industrialisés et ceux des pays en voie de développement où l'on rencontre plutôt les bifidobactéries (flore fécale et vaginale).(2,5)

Une différence d'ordre quantitatif est également observée: on observe 3 fois plus de bactéries totales et 1300 fois plus de bifidobactéries chez les enfants nés par voie basse. Cependant à 6 mois, cette différence devient nulle.(1)

b) Terme de la naissance

On observe chez les prématurés un retard de colonisation important avec un nombre plus réduit d'espèces bactériennes par rapport aux enfants nés à terme. Les causes les plus fréquentes de ce retard sont dues à la naissance par césarienne, la séparation avec la mère, la mise en place dans un environnement

de soins intensifs très aseptisé avec une antibiothérapie à large spectre. On observe chez les prématurés hospitalisés une décroissance de la diversité de la flore d'un enfant à un autre au cours de leur hospitalisation. (5)

c) L'alimentation

Un nouveau-né allaité par sa mère va développer une flore riche en *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* alors que celui nourri au lait infantile (lait de vache modifié) sera plus riche en *Clostridium* et *Bacteroides*, avec une flore mieux diversifiée.(3)

A l'apparition d'une alimentation mixte, la flore va reprendre un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel. Cependant des études ont montré que ceux nourris au lait artificiel sont colonisés par *Bifidobacterium* aussi rapidement et à un niveau aussi élevé. Mais les espèces dominantes semblent être différentes avec l'absence de l'espèce *bifidum* Cette implantation est notamment due à la présence dans les laits artificiels d'oligosaccharides non assimilés par l'organisme donc facteurs bifidogènes.(5)

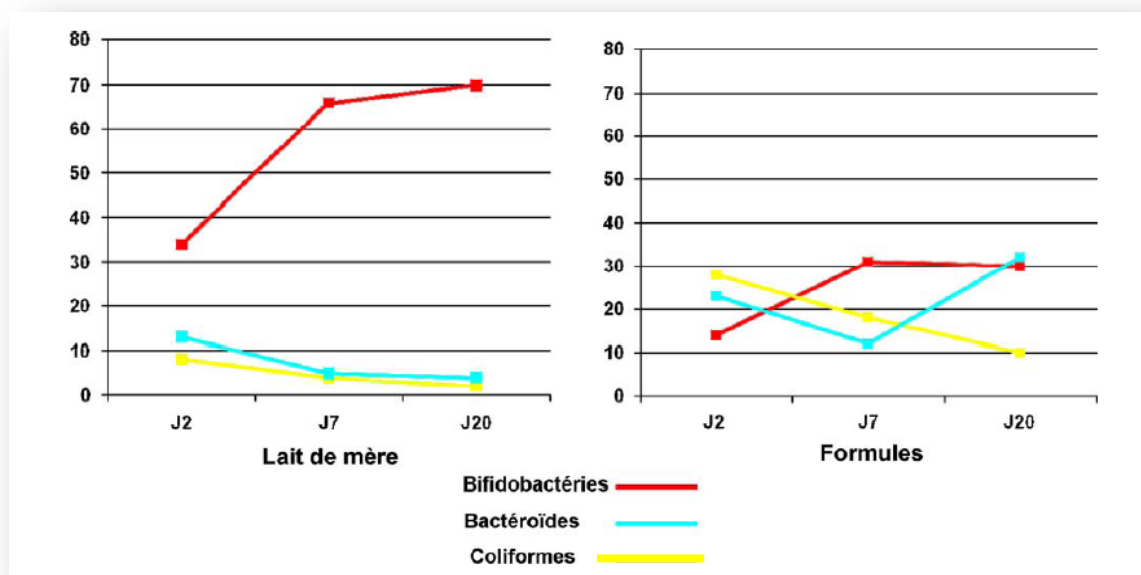


Figure 1 : Influence du mode d'alimentation sur la flore fécale de nourrisson en bonne santé(2)

d) Antibiothérapie

Des études montrent qu'une antibiothérapie de plus de 3 jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes, comme la durée d'hospitalisation, le faible poids de naissance. Ce facteur est d'autant plus élevé que l'antibiothérapie est à large spectre. En revanche, l'influence de l'antibiothérapie sur l'implantation globale de la flore a été peu étudiée. Une antibiothérapie administrée chez la mère peut modifier l'implantation de la flore avec une diminution de la colonisation par *Bifidobacterium* et *Clostridium*, qui pourrait être responsable de l'altération de l'effet barrière au niveau intestinal.(5)

Une étude récente réalisée chez des enfants atteints de la maladie de Crohn suggère un lien entre l'administration précoce d'antibiotiques et la survenue de la maladie.(2)

L'alimentation et les modes de vie occidentaux jouent un rôle important dans l'acquisition et le maintien de la flore intestinale « équilibrée ».

1.3 Répartition dans l'organisme

1.3.1 Composition quantitative

On observe une répartition longitudinale tout le long du tube digestif avec une densité croissante. La flore intestinale renferme environ 10^{14} bactéries.

On retrouvera principalement dans l'estomac avec une densité à 10^{2-3} , grâce à la présence d'oxygène, des bactéries qui résistent au milieu acide telles que les lactobacilles, streptocoques, ainsi qu'*Helicobacter pylori*.

Au fur et à mesure que le pH augmente et que la concentration en acides biliaires diminue, la flore bactérienne devient de plus en plus dense.

Dans l'intestin grêle, le pH redevient neutre, l'oxygène se raréfie et la flore bactérienne qui a survécu au passage gastrique va augmenter progressivement du duodénum à l'iléon. On y retrouve *Streptococcus*, *Lactobacillus*, les entérobactéries comme bactéries aéro-anaérobie facultatives et *Bacteroides* comme bactéries anaérobies strictes. Cette flore ne dépasse pas 10^7 UFC/g.(7)

C'est au niveau du colon que l'on retrouve la plus forte concentration de bactéries anaérobies strictes (jusqu'à 10^{12} bactéries/gramme de contenu) notamment car il y a une absence d'oxygène et un péristaltisme réduit. Le passage de la valvule iléo-caecale permet l'entrée dans le colon qui est une véritable chambre de fermentation(3,4). Chez un individu donné, la flore colique gauche est très stable alors que celle de droite est influencée par les substrats quelle reçoit.(2)

Le colon, où la compétition pour l'espace et les nutriments contribuent à maintenir l'intégralité du microbiote, est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente.(7)

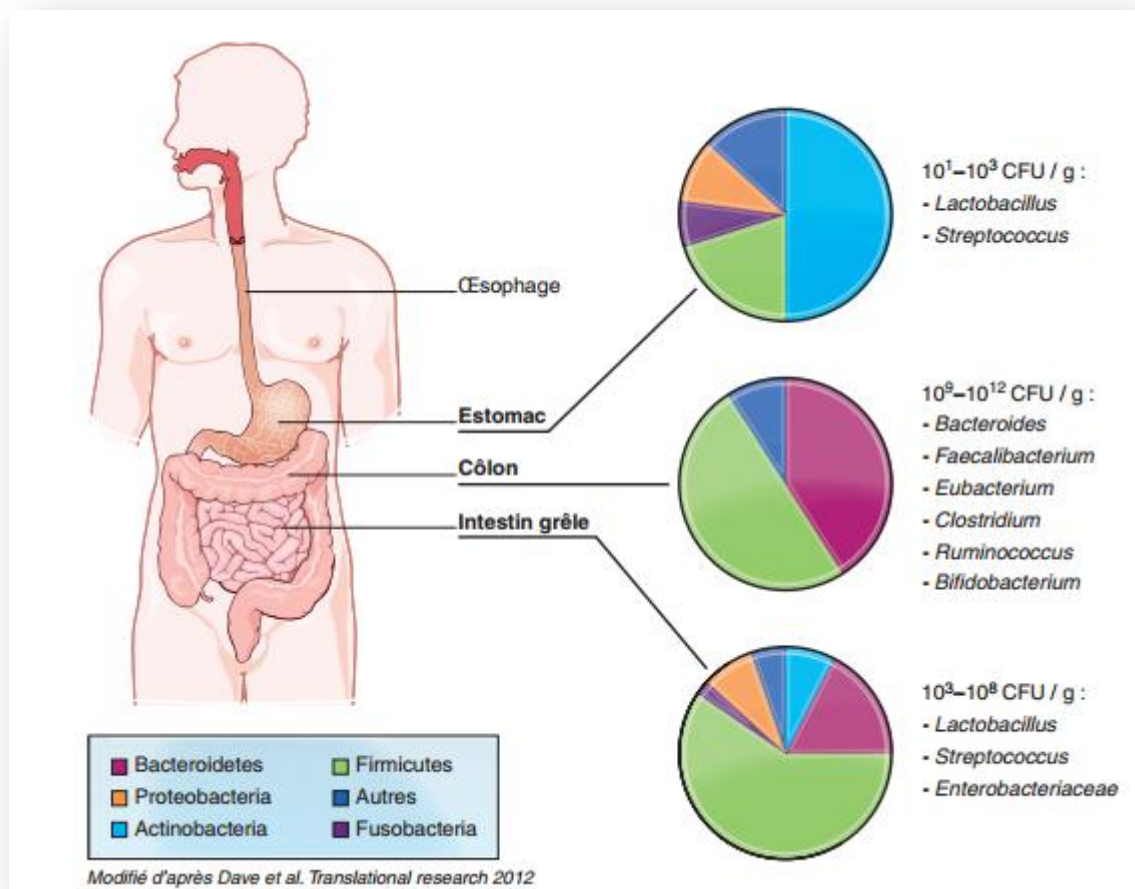


Figure 2 : Répartition des micro-organismes le long du tube digestif (8)

1.3.2 Composition qualitative

1.3.2.1 Méthode d'analyse

a) Méthodes traditionnelles de cultures

En raison de difficultés de prélèvement de la flore (acte invasif), les espèces retrouvées dans la flore sont connues à travers l'analyse de la flore fécale. Auparavant, les méthodes d'analyse étaient principalement basées sur la mise en culture avec isolement sur différents milieux et identification basée sur des critères morphologiques et biochimiques couplée la microscopie(5). Or plus de 90% des

espèces ne sont pas cultivables car elles vivent dans un environnement dont les propriétés physico-chimiques sont difficiles à reproduire (milieu anaérobie, substrats énergétiques, ou cofacteurs vitaminiques). Cette technique permettait principalement de mettre en évidence les bactéries dominantes.

b) Les nouvelles méthodes d'analyse moléculaire

De nouvelles approches basées sur l'analyse moléculaire de l'ADN et de l'ARN ribosomal 16S ainsi que le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S ont permis d'appréhender la grande diversité de la flore(3,5). L'application de techniques moléculaires à l'analyse du microbiote a permis des avancées importantes dans sa connaissance.

Méthodes qualitatives

Considéré comme le gène le plus conservé au sein des cellules procaryotes, l'ARNr 16S constitue pour les chercheurs une base comparative des bactéries entre elles. L'ADNr 16S se compose d'une région constante qui définit le phylum et d'une région variable qui caractérise le genre et l'espèce de la bactérie. L'approche moléculaire permet de détecter les groupes bactériens dominants alors que la culture détecte les groupes sous dominants grâce aux milieux sélectifs. L'étude du génome bactérien a permis d'établir les liens de parenté entre bactéries.(9)

Grace à la PCR (réaction en chaîne par polymérase) qui permet d'amplifier le gène codant l'ARNr 16S, on peut étudier isolément un genre bactérien, voire une espèce et donc abaisser le seuil de détection. Cette méthode permet d'analyser les liens phylogénétiques entre les souches bactériennes.

On retrouve d'autres techniques qui peuvent être utilisées

- Electrophorèse en champ pulsé (ECP) : cette technique implique l'amplification et la séparation de longs fragments d'ADN (50 à 1000 kB avec 50 000 kB au maximum) sur un gel d'agarose soumis à un champ électrique pulsé en fonction de leur taille. Elle permet de comparer le génome complet de la bactérie à identifier avec d'autres bactéries.(10)
- Le typage bactérien : le « ribotyping » est une empreinte bactérienne qui a recours à la digestion de l'ADN bactérien entier par des enzymes de restrictions. Les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse et

transférés sur une membrane de nitrocellulose sur laquelle seront hybridées des sondes correspondant à différentes régions du génome bactérien.(11,12)

Méthodes quantitatives

Ces méthodes vont permettre d'appréhender les différences quantitatives, d'un groupe bactérien à l'autre.

- L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) s'appuie sur la fixation en présence d'aldéhydes des structures de paroi bactérienne à partir d'échantillons fécaux et ensuite l'hybridation des cellules après perméabilisation avec des sondes ribosomiques porteuses de fluorochromes. Les bactéries ainsi marquées peuvent être comptées avec un système d'analyse d'image ou à l'aide d'un cytomètre de flux afin de quantifier les populations bactériennes mais aussi sa distribution au sein de l'échantillon.(13)
- La PCR en temps réel est une technique de PCR qui quantifie les fragments d'ADN à partir de l'intensité de fluorescence obtenue au cours de l'amplification grâce à la présence d'agents intercalants de l'ADN marqué. L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la quantité de fragments d'ADN.

Cependant ces techniques ne fournissent pas le lien entre le microbiote et le métabolisme de l'hôte.

c) la métagénomique

Suite à la mise au point du séquençage de l'ADN à haut débit (pyroséquencage), il a été possible de séquencer et identifier tous les gènes des bactéries grâce aux travaux menés en Europe (MetaHit) et aux Etats-Unis (Human Microbiome Project).(4) L'objectif central du projet est d'établir le lien entre les gènes du microbiote intestinal humain et les maladies. L'étude se focalise notamment sur l'augmentation des maladies inflammatoire de l'intestin et l'obésité.(14)

La métagénomique est une approche émergente qui donne accès aux génomes de l'ensemble des microorganismes d'une niche écologique. Après extraction des populations microbiennes de leur environnement, leur ADN est purifié puis cloné à

l'aide de techniques à haut débit et soumis à un séquençage massif. Le répertoire complet de l'ensemble des gènes des microorganismes dominants cultivables ou non, peut ainsi être déduit.(15)

Deux types d'échantillons peuvent être analysés : les populations liées à la muqueuse et celles contenue dans la lumière intestinale, qui sont à distinguer car elles présentent des fonctions et une composition bien différentes. Au sein d'une communauté, les microbiotes se ressemblent mais ne sont pas identiques.

Des études récentes ont montré que le séquençage à haut débit est faisable à partir de microbiote vaginal, cutané, pulmonaire ou nasal, permettant ainsi de mettre en évidence la grande diversité du microbiome cutané.(16)

1.3.2.2 Les espèces rencontrées

Grace aux méthodes d'analyse, on a pu déterminer les espèces bactériennes du microbiote intestinal humain.

Les bactéries dominantes (99% du microbiote) rencontrées au niveau de la flore sont réparties en 3 phyla bactériens majeurs que l'on retrouve chez tous les individus :

- Les Firmicutes (60-75%) avec les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*
- Les Bactéroidetes (30-40%) avec *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*
- Les Actinobacteria (1-5%) avec les bifidobactéries et *Collinsella-Atopobium*

Ce sont pour la plupart des bactéries anaérobies strictes.(17) Il en ressort deux grandes catégories d'espèces : celles qui sont présentes chez tous les individus (le noyau central) et celles qui sont propres à chacun d'entre nous et qui représentent l'identité génomique.

Il existe une flore sous-dominante qu'on retrouve dans le phylum des Protéobactéries, aéro-anaérobie facultative, qui est représentée par les genres *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia* et les entérobactéries.

La flore de passage est composée de micro-organismes qui ne s'implantent pas sauf dans certaines pathologies infectieuses : levures type *Candida* et *Saccharomyces*, bactéries lactiques, genre *Pseudomonas*.

Les virus bactériens (c'est-à-dire qui infectent les bactéries), après la communauté bactérienne, sont considérés comme la plus abondante au niveau intestinal. A

l'heure actuelle, peu d'études ont été réalisées mais on y retrouve des phages et prophages.(18)

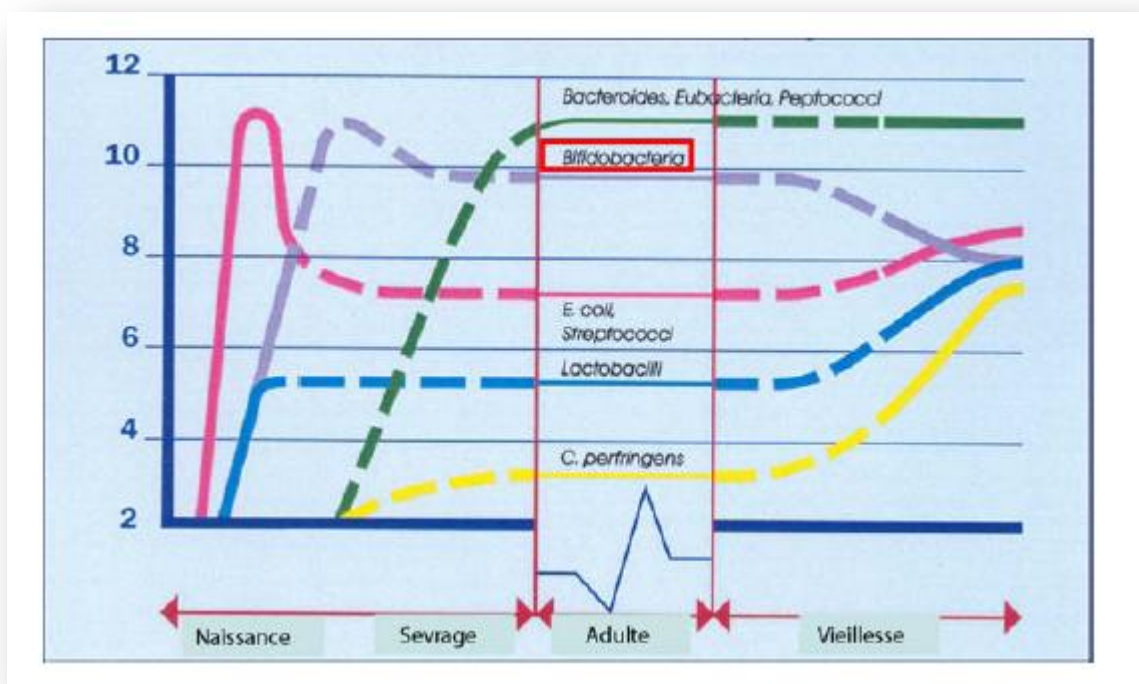


Figure 3 : Evolution de la flore bactérienne fécale au cours de la vie(2)

1.3.2.3 Notion d'entérotipe

Les microbiotes des individus se répartissent en 3 groupes appelés « entérotypes » ou signatures bactériennes, chacun étant caractérisé par l'existence de nombreuses espèces dominantes par les genres bactériens *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Il est donc difficile de définir un microbiote « normal » mais le plus important est la notion de biodiversité. En effet les fonctions exercées par le microbiote apparaissent avec plus ou moins d'intensité chez tous les individus et l'hypothèse peut être émise que les variations observées sont liées à la composition qualitative et quantitative des entérotypes. On en déduit qu'un microbiote « normal » présente une importante diversité et que toute diminution de cette diversité (aliments, xénobiotiques) est associée à des anomalies fonctionnelles.(4) D'après les chercheurs du consortium européen MetaHIT, ces signatures s'avèrent indépendantes de l'origine géographique d'un individu, de son âge ou de son état de santé. Elles sont principalement déterminées par l'abondance de certains types de bactéries mais aussi par leur potentiel génétique.(19)

2. Fonctions de la flore intestinale

La présence permanente de cette biomasse dans l'intestin entraîne des effets bénéfiques pour l'hôte. Ce microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques ayant des répercussions importantes sur la nutrition et la santé de l'hôte.

2.1 Activité métabolique et énergétique

Le microbiote est nécessaire à la biotransformation colique des substrats ingérés et non absorbés dans l'intestin grêle, qui va à la fois servir pour la croissance de ces bactéries et en même temps, fournir l'énergie nécessaire à l'hôte. Les principales sources d'énergie sont les glucides et les protéines.(3) La fermentation des substrats d'origine exogène (fibres alimentaires) ou endogène (produits par l'hôte) joue un rôle majeur dans le maintien de la santé de l'hôte (20)

2.1.1 Métabolisme des glucides

Différents groupes bactériens du microbiote avec des activités complémentaires vont former une chaîne trophique de dégradation anaérobies des polymères glucidiques (amidon, oligosaccharides) en métabolites fermentaires.

La dégradation en de plus petits fragments, fait intervenir une multitude d'enzymes (polysaccharidase, glycosidase..) qui sont produites par les bactéries dites « fibrolytiques » appartenant aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*. Il y a transformation des glucides en pyruvate, via la glycolyse et différentes voies métaboliques qui donnera au final des acides gras à chaînes courtes: acétate, propionate et butyrate, ainsi que des gaz. Certaines espèces bactériennes produisent également des métabolites intermédiaires comme le succinate, le lactate, l'éthanol, le formate qui vont contribuer à maintenir la diversité du microbiote colique.L'échange de métabolites entre bactéries joue un rôle important dans la fermentation des substrats. Comme leur nom l'indique, les bactéries lactiques du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* fabriquent le lactate via la lactate déshydrogénase.

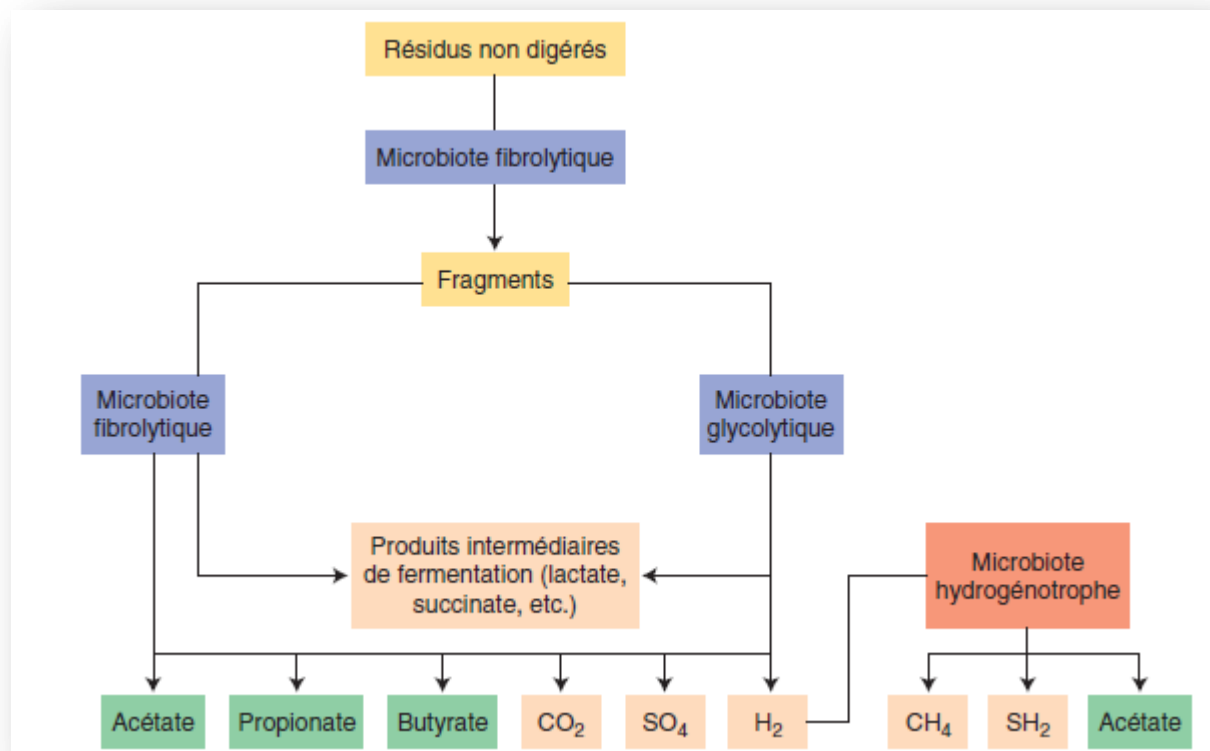


Figure 4 : Fermentation des glucides(21)

2.1.2 Métabolisme des gaz

L'hydrogène est le principal gaz produit lors de la fermentation et en grande quantité au niveau du colon. Il peut être éliminé par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire. Cependant la majorité de l'hydrogène est transformée in situ par 3 types de bactéries : méthanogènes (CH_4), céto-gènes réductrices (acétate), sulfato-réductrices (SH_2).

2.1.3 Métabolisme des protéines

Il est quantitativement moins important que celui des glucides mais génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte comme l'ammoniac. Les protéines et peptides sont les principales sources d'azote, obtenu grâce aux enzymes protéolytiques retrouvées chez *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

L'hydrolyse des protéines par les enzymes protéolytiques dites protéases permet la libération de peptides qui sont assimilés par différentes espèces bactériennes avec excrétion d'acides aminés. La fermentation des acides aminés met en jeu

des réactions d'oxydation et de réduction variées.(20) La désamination des acides aminés conduit à la formation d'acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate). L'ammoniac formé par le microbiote intestinal est absorbé par la muqueuse colique, transporté jusqu'au foie où il est transformé en urée avant d'être éliminé dans les urines. C'est la source d'azote préférentielle d'un grand nombre d'espèces coliques.(22)

L'ammoniac peut être délétère, même à de faibles concentrations, pour la morphologie et le métabolisme des cellules intestinales en augmentant la synthèse d'ADN. L'ammoniac pourrait de ce fait être impliqué dans le mécanisme d'initiation du cancer colique. La concentration d'ammoniac résulte d'un état d'équilibre entre la désamination des acides aminés et l'utilisation dans la biosynthèse.

2.1.4 Métabolisme des lipides

Cela concerne les lipides non absorbés par l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces acides gras sont transformés par toute une série de réactions chimiques par les bactéries : hydrolyse, oxydation, réduction... De nombreuses espèces bactériennes possèdent des lipases pour l'hydrolyse des triglycérides.(3)

Le cholestérol, qui provient en majorité de la bile et pour le reste de l'alimentation et de la desquamation des muqueuses intestinales, est transformé en coprostanol non absorbé donc éliminé dans les fèces. Ce taux de coprostanol pourrait être impliqué dans la réduction du risque cardiovasculaire et la cancérogénèse colique. En effet, il existe une répartition bimodale dans la population qui est liée au nombre de bactéries coprostanoligènes : pour la majorité 70% du cholestérol est métabolisé par le microbiote alors que pour le reste seulement 20% subi une transformation. Ce métabolisme pourrait limiter l'absorption du cholestérol et donc le risque cardiovasculaire avec un taux fécal de coprostanol corrélé à la cancérogénèse colique.(22)

Des chercheurs de L'INRA ont identifié une bactérie du tube digestif qui dégrade le cholestérol en coprostanol. Nommée *Bacteroides dorei* Strain D., il a d'abord été identifié chez l'animal que des bactéries du genre *Eubacterium* possédaient cette activité. Grâce à des méthodes de cultures et d'analyse génétique, les chercheurs ont pu isoler cette souche.(23)

Les acides biliaires, produits de dégradation du cholestérol, sont solubilisés par conjugaison à des molécules hydrophiles donc rendus solubles dans la bile pour être au final moins absorbables dans l'intestin grêle. La déconjugaison par des bactéries du microbiote augmente leur liposolubilité donc les acides biliaires dits secondaires seront mieux absorbables par la muqueuse colique. Cette déconjugaison est catalysée par une hydrolase spécifique retrouvée chez les espèces appartenant à *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Listeria* et *Streptococcus*.(22) Les acides cholique et désoxycholique transformés par *Clostridium* en acides desoxycholique et lithocholique pourrait avoir un effet carcinogène sur la muqueuse cholique.(3)

2.1.5 Métabolisme de l'hémoglobine

La bilirubine, qui provient de la dégradation de l'hémoglobine, est transformée par les bactéries en stercobilinogène d'où provient la couleur des selles. En cas d'accélération du transit, le microbiote n'a pas le temps d'effectuer cette transformation donc les selles restent jaunes.(21)

2.1.6 Synthèse de vitamines

Les micro-organismes du colon jouent un rôle dans la synthèse de facteurs vitaminiques, dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer.

Le microbiote intestinal participe à la synthèse de la vitamine K, B2 (riboflavine), B8 (biotine), B9 (acide folique), et B12. (18)

Par exemple la vitamine B12, elle, est synthétisée par les micro-organismes et entre dans la chaîne alimentaire humaine par incorporation dans des aliments d'origine animale. En effet, la fermentation intestinale permet la croissance des micro-organismes synthétisant la vitamine B12 qui, par la suite, absorbée et incorporée dans les tissus animaux. C'est pourquoi les produits issus des animaux (lait, viande, œuf) constituent des sources de vitamines B12.(24)

Un déficit en vitamine K est rare chez les patients à colon intact mais peut être observé chez les patients privés de colon, porteurs d'une entérostomie de l'intestin ou lors d'une antibiothérapie à large spectre.(25)

2.1.7 Le microbiote et les xénobiotiques

Le microbiote peut participer au métabolisme des médicaments ainsi que des composés toxiques qui vont subir des processus de transformation proches de ceux des hormones stéroïdiennes. On connaît l'impact du microbiote sur le métabolisme des médicaments par des études encore peu nombreuses mais qui ont mis en évidence une inactivation de certaines molécules comme la L-DOPA, la digoxine ou la sulfasalazine. Cependant, en fonction des entérotypes, il est possible d'observer des variations dans la dégradation des médicaments.

Des expériences en laboratoire menées sur des animaux axéniques et conventionnels ont permis de montrer que la dissémination de métaux lourds est plus importante chez les animaux axéniques car la perméabilité est augmentée. Le microbiote semble posséder un rôle de « détoxification ».(4)

En résumé, l'ensemble de ces composés produits constitue pour la grande majorité des nutriments pour les cellules intestinales et jouent un rôle bénéfique sur la santé.

Par exemple le propionate va permettre de réguler la synthèse du cholestérol hépatique, le butyrate possède des effets trophiques et immunomodulateurs.

2.2 Effet barrière

La protection vis-à-vis des agents pathogènes est assurée par la muqueuse intestinale. Cette muqueuse est chez l'homme la principale barrière physique opposée aux agents pathogènes. Elle comprend des cellules épithéliales, des jonctions intercellulaires, le microbiote et une barrière immunologique. Cette barrière intestinale est sélective en permettant l'absorption des nutriments et protégeant l'organisme du passage d'antigènes alimentaires ou bactériens via les jonctions cellulaires.

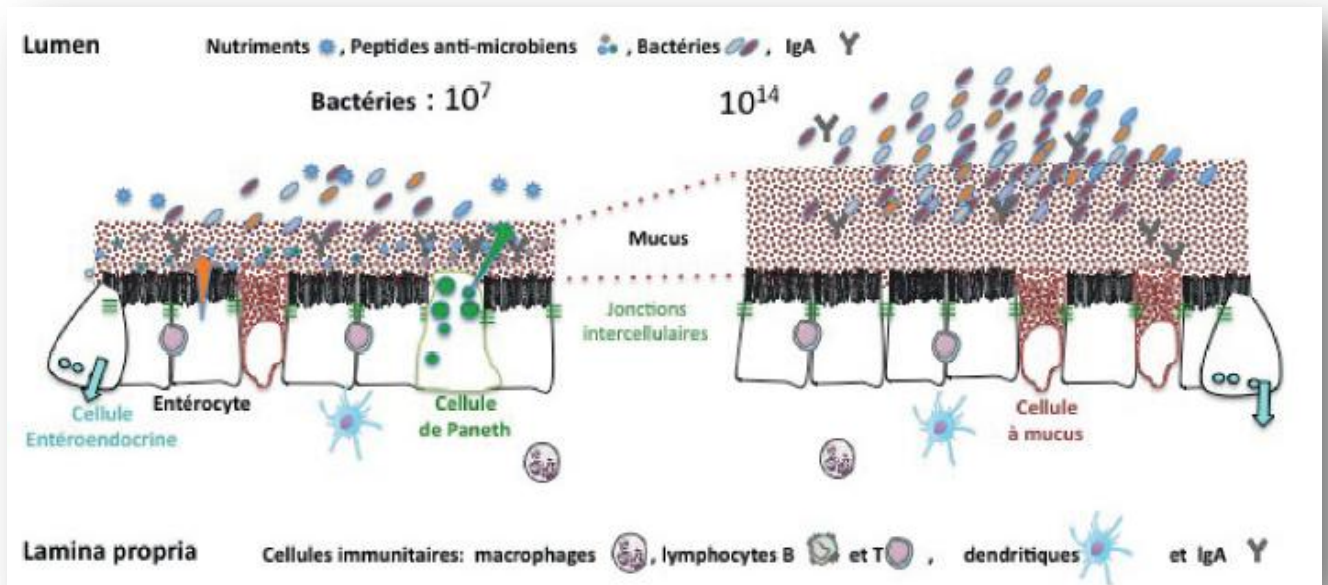


Figure 5 : La barrière intestinale(26)

2.2.1 Rôle de l'épithélium et des jonctions intercellulaires

2.2.1.1 Physiologie de l'intestin grêle

La muqueuse de l'intestin est constituée d'une monocouche de cellules épithéliales comprenant des entérocytes, des cellules à mucus, de cellules endocrines, des cellules de Paneth, de cellules M et de ganglions lymphatiques mésentériques situés dans la lamina propria. On parle alors de GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) qui assure une défense anti-microbienne protectrice et permet l'établissement d'une tolérance vis-à-vis d'antigènes alimentaires ou issus de germes commensaux.

Elle comprend l'étage des villosités et l'étage des cryptes. Les entérocytes des villosités sont responsables des fonctions de digestion et d'absorption. Ces cellules se distinguent par leur forme cylindrique typique et leur structure polarisée ; elles sont délimitées par deux membranes distinctes séparées par les jonctions serrées.

La membrane de bordure en brosse situé au pôle apical de l'entérocyte exprime de nombreuses enzymes hydrolytiques et protéines nécessaires à l'absorption et digestion des nutriments. La membrane basolatérale, située à la face séreuse de l'entérocyte, est spécialisée dans la sécrétion vers le milieu intérieur des nutriments et des électrolytes absorbés au niveau apical.(27)

Les jonctions serrées, adhérentes ou encore desmosomales de l'intestin scellent les cellules épithéliales entre elles en séparant la membrane apicale du domaine basolatéral. Elles forment une barrière sélective régulant le passage moléculaire. Des travaux récents ont mis en évidence la complexité de ces jonctions serrées formant un échafaudage macromoléculaire composé de protéines membranaires et cytoplasmiques (claudine, occludine, JAM), essentielles au maintien de l'adhérence intercellulaire, au contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la polarité des cellules.(28)

Deux voies d'absorption interviennent : la voie paracellulaire et la voie transcellulaire. La voie paracellulaire (entre les cellules) concerne les molécules inférieures à 600 Daltons et fait intervenir les jonctions serrées avec des pores de diamètres 8 à 10 Å dont le passage des bactéries (10 000 Å) est exclue.

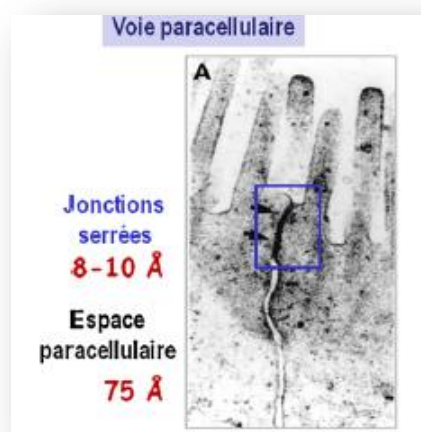


Figure 6 : La voie paracellulaire(29)

Il existe une voie transcellulaire des antigènes luminaux par un mécanisme de transcytose à travers les cellules M des plaques de Peyer (bactéries, virus) mais aussi au niveau des entérocytes absorbifs (antigènes alimentaires)(29)

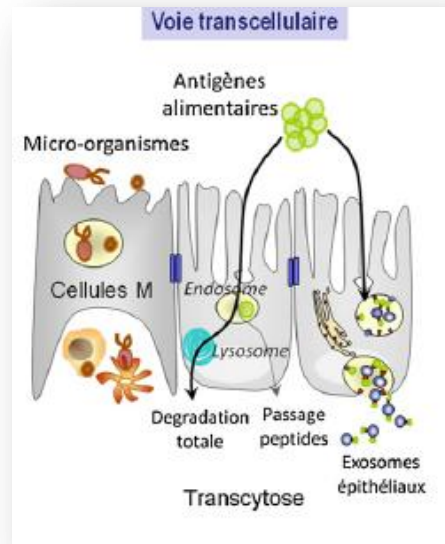


Figure 7 : Voie transcellulaire(29)

Parallèlement, des mécanismes de réparation doivent se mettre en route pour rétablir le fonctionnement de la barrière intestinale notamment grâce à un renouvellement rapide des cellules épithéliales.

La fonction de barrière peut être évaluée par la mesure de l'absorption intestinale transcellulaire. Son étanchéité, elle, est évaluée par la mesure de la perméabilité paracellulaire.(26)

2.2.1.2 Les mucines

Les cellules épithéliales de surface et les mucines produites par les cellules caliciformes forment une barrière physique.(30)

Les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire et forment donc le mucus qui est capable de protéger physiquement la muqueuse colique car ce « gel » épais et collant tapisse et lubrifie la paroi intestinale.

Il joue aussi un rôle de filtre en fonction de la taille des molécules et micro-organismes. Dans l'intestin, ce mucus est constitué de deux couches : une couche adhérente collée à l'épithélium et une couche non adhérente. Il existe un gradient de la population bactérienne décroissant entre la lumière intestinale et la limite entre le mucus non-adhérent et le mucus adhérent. En cas de pathologies intestinales inflammatoires, la protection de l'épithélium est amoindrie, ce qui permet un accès aux bactéries pathogènes au niveau de la lumière intestinale. On parle alors de translocation bactérienne.(31)

2.2.1.3 Les peptides anti-microbiens

Il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence entre pathogènes et bactéries commensales. Le microbiote est capable de stimuler la production de peptides antimicrobiens (sorte d'antibiotique), ceux produits par les bactéries commensales sont nommés des bactériocines.(3)

Un bactériocine est un composé protéique compris entre 20 et 60 acides aminés et qui possèdent des propriétés antibiotiques, c'est-à-dire bactéricide ou bactériostatique. Le mode d'action des bactériocines sur une bactérie cible se fait par adsorption sur la surface cellulaire suivi d'un effet létal. La combinaison de plusieurs bactériocines permet d'augmenter leur activité et leur spectre d'action.(32)

2.2.1.4 Autres

Les autres mécanismes protecteurs incluent l'acidité gastrique ainsi que la bile, les enzymes pancréatiques et la motilité intestinale. En effet, l'acidité gastrique joue un rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes ingérés en les détruisant. En assurant l'élimination mécanique des agents pathogènes, le péristaltisme est aussi un mécanisme protecteur important. Les affections qui entraînent une diminution de la mobilité intestinale comme la sclérodermie sont associées à une pullulation bactérienne.(30)

2.3 Mise en place de l'immunité

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. La découverte de cette fonction essentielle vient de l'observation des différences entre souris axéniques (élevés en milieu stérile donc sans microbiote) et classiques. Les souris axéniques présentaient de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal mais aussi au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. Et quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnels à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies disparaissent.(3)

2.3.1 Immunité innée

La réponse immunitaire vis-à-vis d'agressions infectieuses met en œuvre un système de défense immédiat mais non spécifique appelée immunité innée, qui par la suite permet l'élimination du pathogène et l'activation du système adaptatif. C'est un système ancestral qui a pour but de différencier rapidement le « soi » et le non-« soi ».

Elle implique l'activation de macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques, lymphocytes NK ainsi que des cellules épithéliales intestinales.

Son activation s'effectue par la reconnaissance de motifs universels hautement conservés qui proviennent de la paroi des bactéries appelés « PAMPS » (pathogen-associated molecular patterns) tels que le LPS, les acides lipotéichoïques, le peptidoglycane, la flagelline, les ARN simple ou double brin. Ce sont les macrophages et cellules dendritiques qui vont dégrader l'agent pathogène en peptides et acides aminés pour permettre la présentation aux lymphocytes, on les nomme ainsi cellules présentatrices d'antigènes.

Les récepteurs impliqués dans la reconnaissance de ces motifs bactériens appelés PRRs (pattern recognition receptor) sont les récepteurs toll-like (TLR1 à TLR12) ou les récepteurs NOD (NOD1, NOD2) et leur activation induit la translocation nucléaire de facteurs de transcription et la sécrétion de cytokines et/ou de chimiokines. Ces PRRs peuvent être solubles dans les fluides corporels, membranaires ou cytoplasmiques.

- Le TLR4 est un récepteur du lipopolysaccharide, composant majeur des membranes externes de bactéries Gram(-)
- Le TLR2 reconnaît le peptidoglycane et les acides lipoteichoïques des bactéries Gram(+)
- Le TLR3 reconnaît lui l'ARN double brin
- Le TLR5 pour la flagelline
- Le TLR9 pour l'ADN bactérien

L'activation de l'immunité innée est généralement mesurée par la libération de cytokines, la capacité de phagocytose ou l'activation de lymphocytes NK sous l'effet stimulant des bactéries.(33,34)

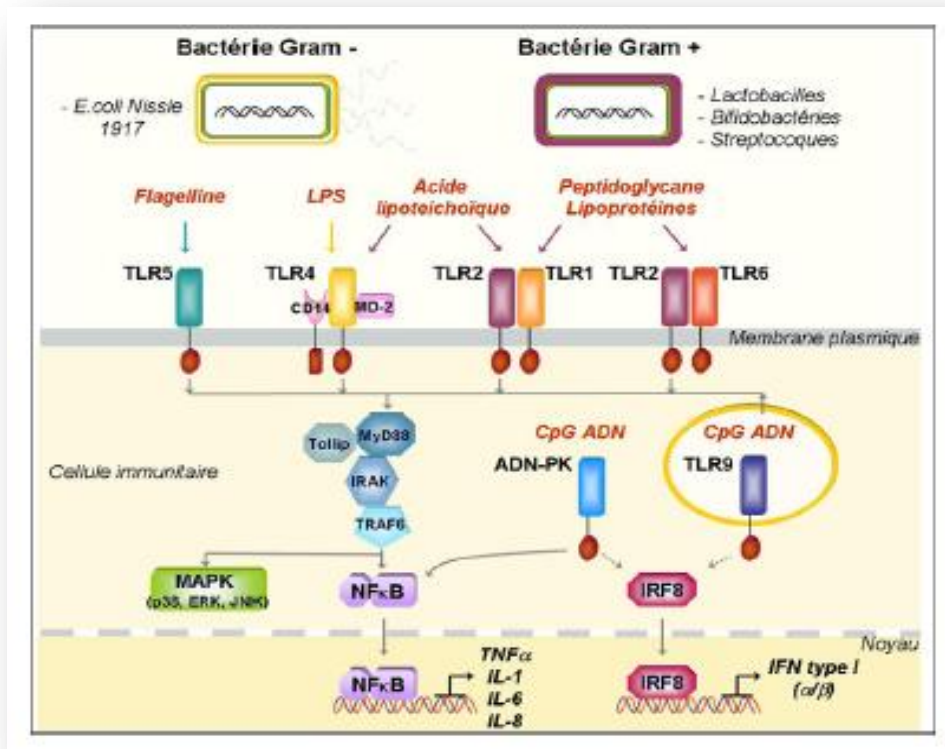


Figure 8 : Schéma de l'activation de l'immunité innée (34)

2.3.2 La phagocytose

La phagocytose qui met en jeu les macrophages et polynucléaires neutrophiles, est une étape essentielle dans la phase de l'immunité innée qui permet d'alerter le système immunitaire de la présence d'éléments indésirables. Les cellules mises en jeu vont capturer et présenter aux lymphocytes T les oligopeptides issus des éléments étrangers pour leur élimination.

Les macrophages sont répartis dans tout l'organisme et on distingue le monocyte (sa forme circulante) qui se différencie selon son environnement en macrophage dans la rate et les cavités pleurales, en macrophage alvéolaire dans les poumons, en histiocytes dans le tissu conjonctif, en microgliocytes dans le système nerveux, en cellules de Kupffer dans le foie.(35)

Cette activation du macrophage induite par les interférons va induire une stimulation du système immunitaire. C'est le lien entre l'immunité innée et la réponse adaptative. Cela va permettre la présentation de peptides à la surface afin d'activer cette immunité adaptative.

2.3.3 Immunité adaptative

C'est le second niveau de défense qui se met en route plus tardivement mais qui est plus spécifique grâce aux lymphocytes B et T ainsi que par la production d'anticorps.

2.3.3.1 Les plaques de Peyer

On retrouve les plaques de Payer et les cellules M qui vont filtrer les antigènes. Les cellules dendritiques vont donc les capter, les apprêter (via le CMH : complexe majeur d'histocompatibilité) et les présenter au lymphocyte T CD4 qui va orienter la réponse immune. On a aussi la différenciation de certains lymphocytes B en plasmocytes qui vont sécréter des anticorps de type Immunoglobulines A. Ces Ig A sécrétoires vont protéger la muqueuse intestinale en neutralisant les antigènes infectieux, bactériens ou viraux qui pénètrent par voie orale.

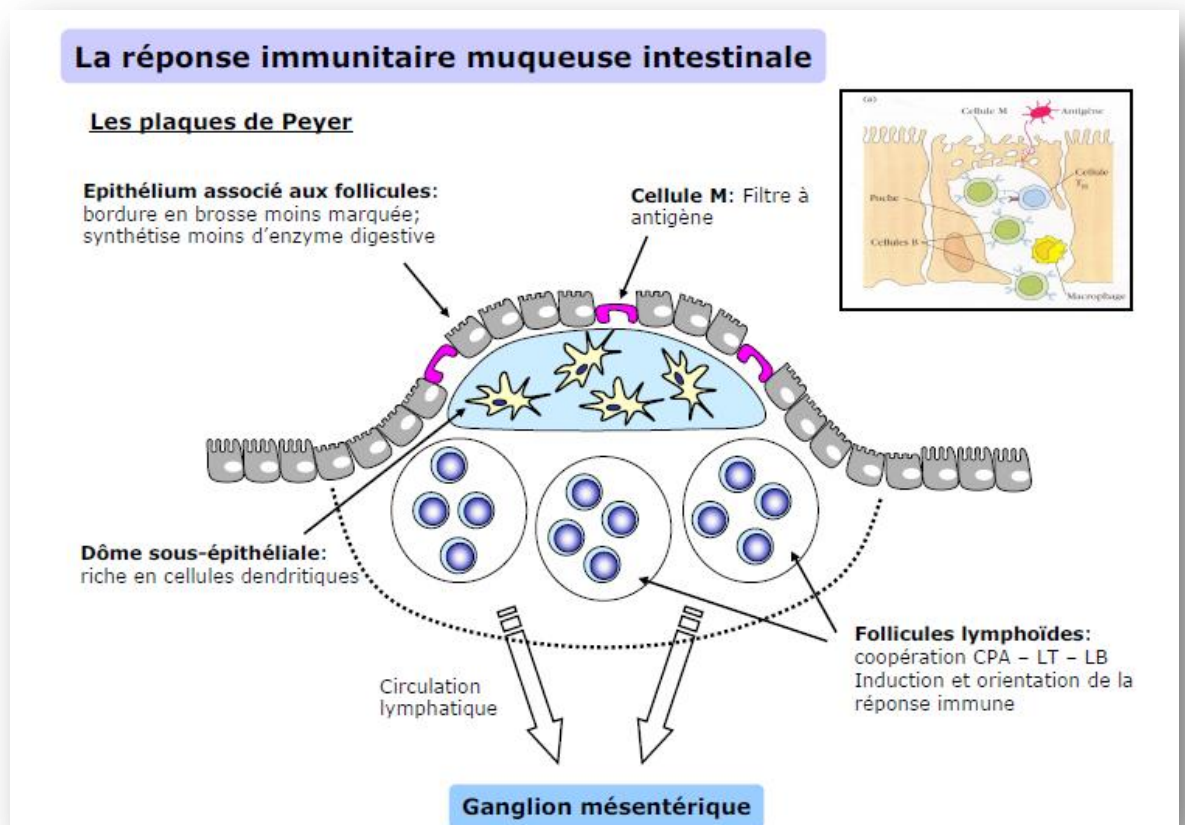


Figure 9 : Les plaques de Peyer (36)

2.3.3.2 Phénomène de tolérance

Les antigènes commensaux (ceux présents naturellement chez l'hôte comme le microbiote) n'induisent pas de réaction immunitaire car il existe un équilibre entre les mécanismes effecteurs (production d'anticorps) et mécanismes régulateurs. Cet équilibre s'appelle l'homéostasie intestinale. Cette tolérance orale est indispensable à la survie, elle repose sur l'action combinée du système immunitaire digestif et du microbiote intestinal. Il s'agit d'un état de non réponse immunitaire. C'est le GALT qui exerce à la fois cette protection contre les microorganismes pathogènes ou opportunistes mais aussi cette tolérance envers des antigènes alimentaires ou issus de germes commensaux.

Les ganglions lymphatiques mésentériques constituent une sorte de « pare-feu » qui garantit un état d'ignorance de l'immunité systémique envers les germes commensaux. C'est le lieu principal d'induction de la tolérance par voie orale.

Il a été établi que le lymphocyte T régulateur (Treg) est au cœur du mécanisme de la tolérance orale. C'est la circulation des Tregs dans la circulation systémique qui permet l'acquisition de la tolérance à tout l'organisme. La génération de Tregs se fait à partir de lymphocytes CD4+ naifs grâce à l'action de certaines cellules dendritiques de la lamina propria.(37)

Le lymphocyte CD4 existe sous différentes populations. On va partir du lymphocyte Th0 qui va évoluer différemment en fonction des cytokines. L'engagement dans une voie particulière de différenciation est déterminé par l'activation de facteurs de transcription spécifiques en réponse aux médiateurs produits par les cellules présentatrices de l'antigène

- Th1 : réponse cellulaire contre les virus, bactéries et parasites.
On a la production d'interféron γ
- Th2 : réponse humorale contre les parasites extra-cellulaires et voie des allergies
- Lymphocyte T régulateurs : ils synthétisent deux cytokines importantes pour le phénomène de tolérance, IL-10 et TGF β ou établissent un contact intercellulaire directement avec le LT CD4
- Th17 : se met en place en cas de situation pathologique, favorisant l'inflammation tissulaire

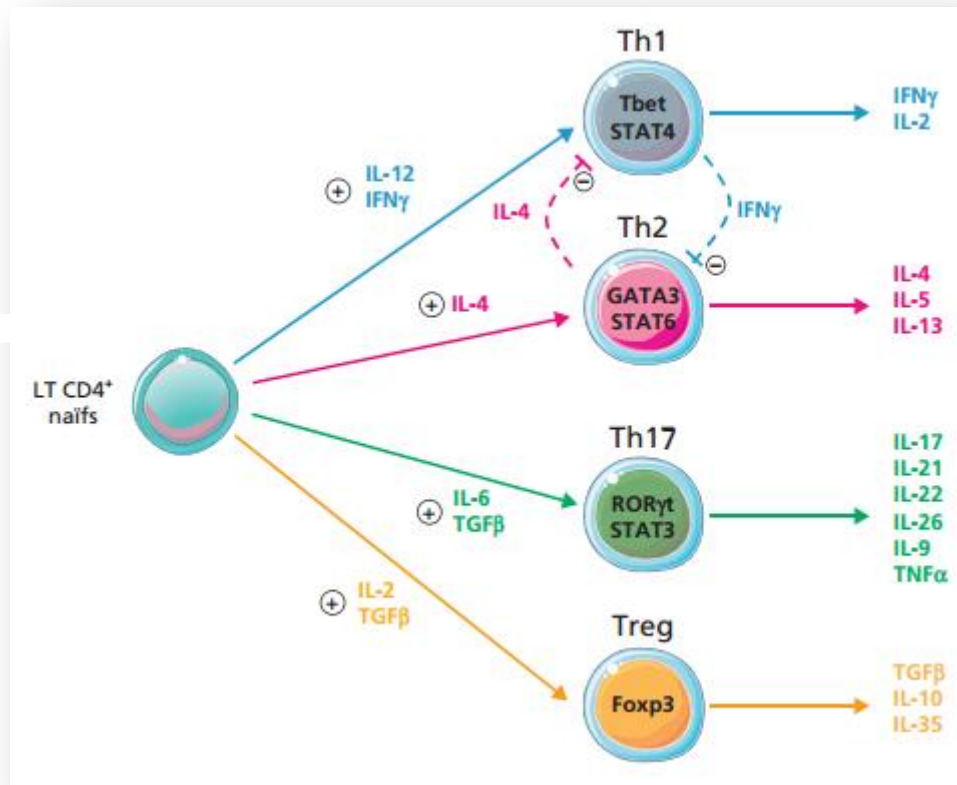


Figure 10 : Différenciation des lymphocytes T naifs en lymphocytes T de type Th1, Th2, Th17 et Treg(38)

2.3.3.3 Homéostasie intestinale

Ce sont les cellules dendritiques, les entérocytes et cellules stromales de la muqueuse intestinale qui captent les antigènes, en contact avec le microbiote intestinal et vont synthétiser du TGFβ et IL-10 qui agissent sur les cellules dendritiques de la lamina propria.

Ces cytokines vont freiner le système immunitaire. Tout repose sur une balance entre plusieurs voies de différenciations des lymphocytes CD4 : soit le maintien d'une réponse de type Treg et/ou Th2, soit une réponse à des signaux de danger qui orientent vers une réponse Th17 et/ou Th1. Sans cette tolérance qui est indispensable, on va observer des pathologies comme les maladies auto-immunes, des intolérances alimentaires, allergie, maladies inflammatoires.

A l'inverse, un excès de tolérance va engendrer le développement de tumeurs, une tolérance des agents infectieux.(36,37)

2.3.4 Rupture d'homéostasie : la dysbiose

Un certain nombre de facteurs thérapeutiques ou diététiques vont altérer la flore intestinale. Le microbiote intestinal résulte d'un équilibre fragile face à de nombreuses agressions. On parle de « dysbiose » comme rupture de cet équilibre, qui a pour conséquence des répercussions néfastes pour l'hôte. Cette perte de stabilité va générer la prolifération de microorganismes délétères.

a) L'antibiothérapie

L'administration pendant plusieurs jours de suite d'antibiotiques à larges spectres ou à spectres étroits, entraîne une perturbation de la composition du microbiote intestinal qui ne va plus pouvoir jouer son rôle de protection vis-à-vis des agents pathogènes. La perturbation du microbiote peut entraîner l'émergence et la prolifération de bactéries pathogènes telles que *Clostridium difficile* ou *Klebsiella oxytoca*. Il est admis que *C. difficile* est impliqué dans environ 10% des diarrhées post-antibiotiques. On observe aussi par diminution des bactéries anaérobies une diminution de la fermentation des glucides et de la déhydroxylation des acides biliaires.(39) Par cette diminution de fermentation, les résidus non fermentés dans le colon vont avoir un effet osmotique conduisant à une diarrhée.(21) Le plus souvent, l'équilibre rompu se rétablit peu de temps après l'arrêt de l'antibiothérapie, ce qui suggère que les bactéries de la flore ne sont que transitoirement éradiquées ou que leur multiplication est seulement inhibée pendant le traitement(40)

b) Problème de résistance due au microbiote intestinal

Au vu de sa composition quantitative, le microbiote intestinal constitue un réservoir bactérien avec les bactéries résidentes et celles de passage. C'est un réservoir majeur de bactéries résistantes aux antibiotiques, qui peut être enrichi par des bactéries multirésistantes comme les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). La prise d'antibiotiques joue un rôle majeur dans ces phénomènes en altérant la diversité des populations du microbiote intestinal et en augmentant les densités intestinales des bactéries résistantes.

A cause d'une utilisation massive des antibiotiques, on a une augmentation parallèle de la résistance chez les bactéries. Le problème qui se pose à l'heure

actuel est d'une part la résistance des bactéries qui ne fait qu'accroître et d'une autre, l'appauvrissement en nouvelles molécules antibiotiques.

c) Les traitements antiacides

Les inhibiteurs de pompes à protons entraînent une alcalinisation gastrique qui a pour conséquence de supprimer l'une des principales barrières à la colonisation des agents pathogènes. Il a été montré que les traitements antiacides augmentent le risque de diarrhée infectieuse et de pneumonie.

d) Gastro-entérite

Une gastroentérite aigüe virale ou plus rarement bactérienne, altère la flore intestinale. Les enfants de pays industrialisés vont guérir plus rapidement. Cependant, certains d'entre eux vont développer des diarrhées graves prolongées post-infectieuses où l'on observe un déséquilibre durable de la flore.

e) Carence en fibres alimentaires

Une alimentation ne comprenant pas ou peu de fibres alimentaires ne favorise pas une implantation ni le maintien d'une proportion suffisante en bifides dans la flore.(2)

Grace aux expérimentations animales, on a observé qu'une alimentation riche en glucides non digérés dans la partie haute de l'intestin mais largement fermentés dans le colon semble diminuer le poids corporel, la stéatose hépatique, le développement de la masse adipeuse et la sévérité du diabète..(41)

De nouvelles hypothèses récentes sur les facteurs qui relient l'ingestion de graisses à la manifestation d'une inflammation postprandiale par augmentation du taux circulant de LPS (lipopolysaccharide). C'est une molécule pro-inflammatoire issue de la paroi des bactéries Gram négatif du microbiote qui, à des taux élevés, va entraîner une endotoxémie métabolique. Un régime riche en graisses va entraîner une modification importante de la composition du microbiote intestinal. (42)

2.3.4 Pathologies en lien avec une dysbiose du microbiote

Il est clairement établi que le microbiote intestinal joue un rôle dans certaines pathologies du système digestif mais aussi dans le cas d'obésité, d'allergie et d'autres infections.

2.3.5.1 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et autres pathologies digestives

a) Troubles fonctionnels intestinaux

Il s'agit d'une pathologie intestinale chronique qui touche principalement les femmes. Ces troubles sont aussi connus sous le nom de syndrome du côlon irritable, correspondant à une colopathie fonctionnelle sans anomalie morphologique. Cela correspond à un ensemble de symptômes digestifs hétérogènes et polymorphes qui regroupe douleurs abdominales, troubles du transit et inconfort intestinal. C'est une pathologie chronique, évolutive qui affecte plus de 15% de la population adulte et plus fréquemment la femme. Elle concentre à elle seul près d'un tiers des consultations chez les gastro-entérologues.

Une susceptibilité génétique, associée à des facteurs environnementaux comme l'alimentation, des facteurs bactériens et inflammatoires, les hormones et neuromédiateurs, les facteurs psychiques (stress, anxiété, dépression) sont des facteurs favorisants mais l'étiologie de la maladie est encore mal connue.

Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion des autres pathologies digestives. Selon les critères de Rome III qui définit des sous-groupes de patients, on aura la présence pendant au moins 3 jours par mois pendant au moins 3 mois durant les 6 derniers mois d'un inconfort ou de douleurs abdominales sans explication et présentant 2 des critères suivants : amélioration par la défécation, modification de la fréquence des selles et de leur consistance. De plus, on y associe une altération de la qualité de vie, absentéisme, nomadisme médical, couts de santé élevés et notamment l'absence de traitement curatif.(43)

Une étude a comparé la flore intestinale de patients sains et de patients souffrant de TFI. Celle-ci diffère significativement entre les deux populations notamment au niveau du ratio *Firmicutes* sur *Bacteroidetes*. En effet, les patients souffrant de TFI ont deux fois plus de *Firmicutes* par rapport aux *Bacteroidetes*, impliquant quelques groupes de *Firmicutes* dans la pathogénèse des TFI.

Les transformations de la flore sont impliquées dans la modification de l'expression de gènes de l'hôte comme la synthèse des acides aminés, l'intégrité des jonctions cellulaires et la réponse inflammatoire. Le rôle bactérien est indéniable dans les TFI. Les personnes souffrant de TFI ont une flore intestinale perturbée par rapport aux sujets sains. Cependant il est encore difficile de déterminer les bactéries en cause au vu de toutes les différentes catégories de symptômes associés aux TFI.(44)

b) Les MICI

Il s'agit d'une inflammation chronique de l'appareil digestif associé à un infiltrat de cellules immunitaires riche en lymphocytes, macrophages, granulocytes. On retrouve deux formes : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces pathologies comprennent comme symptômes des rectorragies, douleurs abdominales et diarrhées, une altération de l'état général, qui évoluent par poussées. Les MICI se caractérisent par une anomalie de la réponse immunitaire muqueuse intestinale dirigée contre des éléments de la flore intestinale chez des individus génétiquement prédisposés sous l'influence de certains facteurs environnementaux.(36)

Des études moléculaires indépendantes de la culture, basées pour la plupart sur le séquençage du gène codant pour l'ARN_R 16S, ont permis de mettre en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal. On observe une forte instabilité du microbiote au cours du temps, la présence d'environ 30% de bactéries inhabituelles, une restriction de la biodiversité généralement aux dépens du phylum des *Firmicutes*, et une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse.

Une diminution de la diversité bactérienne ou l'association de certains micro-organismes tels que *E. coli* adhésif-invasif ou *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* ont été observées. Une dysbiose au niveau des micro-organismes adhérents à la muqueuse a également été montrée avec un niveau bactérien plus élevé concernant les entérobactéries et une plus faible diversité de *Faecalibacteria* incluant l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*.

Certains travaux ont mis en évidence une défaillance de la barrière intestinale dont un déficit en défensines au cours de la MC. L'expression des α -défensines

est diminuée chez les patients atteints de MC et ce, d'autant plus qu'il existe une mutation NOD2. L'accumulation d'altérations de la barrière muqueuse intestinale, comme la diminution de production de défenses, pourrait être responsable de la dysbiose observée lors de la MC.

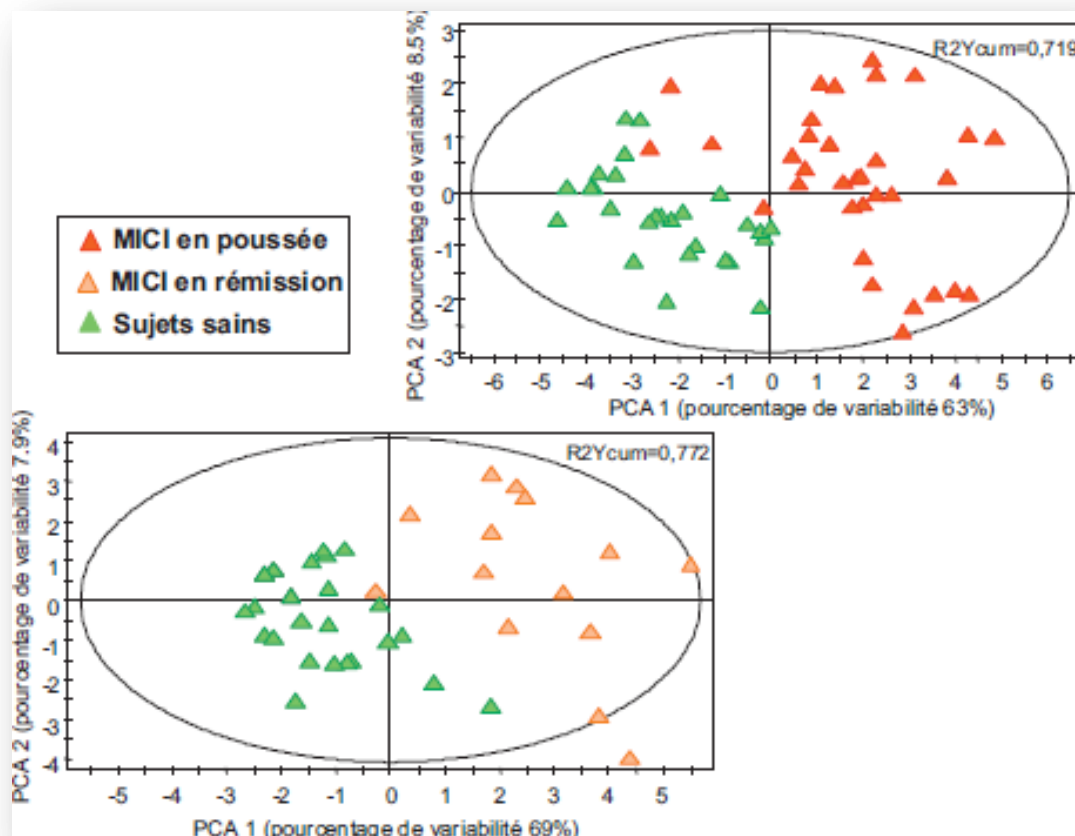


Figure 11 : Analyse en composantes principales du microbiote fécal de sujets sains et de sujets atteints de MICI en rémission ou en poussée(39)

Cette dysbiose se traduit par une perte de bactéries anti-inflammatoires et libère une niche écologique qui peut être colonisée, de manière opportuniste, par des bactéries entraînant une pathologie inflammatoire chronique.(45)

L'implication du liquide intestinal dans la genèse et la perpétuation du dommage muqueux au cours de la maladie de Crohn, la présence nécessaire du microbiote intestinale pour le déclenchement des modèles expérimentaux de colites, la mise en évidence d'une dysbiose chez les patients, sont autant d'éléments démontrant le rôle de la flore intestinale dans la physiopathologie des MICI. (46)

c) Entérocolite ulcéro-nécrosante du nourrisson

C'est une pathologie extrêmement grave du nouveau-né de très petit poids de naissance qui entraîne des séquelles digestives et neurologiques graves, voir le décès. C'est une urgence gastro-intestinale, la plus redoutée et la plus fréquente dans les unités de soins intensifs de néonatalogie. Plusieurs hypothèses sont émises : une ischémie, le rôle d'agents pathogènes comme une pullulation bactérienne favorisée par la stase intestinale, l'alimentation entérale, l'immaturation de la barrière épithéliale intestinale et celle du système immunitaire.(47)

d) Syndrome du grêle court

Ce syndrome résulte d'une résection étendue du grêle entraînant une malabsorption intestinale grave imposant une nutrition parentérale. L'adaptation de l'intestin grêle conduisant à l'autonomie intestinale est un processus physiologique pour lequel le colon est un partenaire majeur. Les conséquences vont dépendre de la longueur et de la topographie de l'intestin grêle réséqué. Le colon et le microbiote jouent un rôle majeur dans l'évolution du SGC. L'analyse bactériologique par méthode de culture a montré que le microbiote des patients atteints de SGC est principalement composé de lactobacilles. Grâce à l'électrophorèse et la PCR quantitative, on a montré une dominance de lactobacilles et dans une moindre mesure de *Bifidobacteria*.

Une espèce connue sous le nom de *Lactobacillus mucosae*, habituellement absente de la flore chez l'homme sain, est retrouvée chez les personnes atteintes de SGC.

L'impact du microbiote chez les personnes atteintes du SGC doit faire l'objet d'études approfondies.(25)

e) Cancers digestifs

Le cancer colorectal est à l'heure actuelle le troisième cancer le plus fréquent en France après ceux de la prostate et du sein. Son incidence a fortement augmenté ces dernières années avec en moyenne plus de 40 000 nouveaux cas chaque année. La carcinogenèse correspond à une accumulation d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées. (48)

Le rôle du microbiote intestinal dans la genèse de cancers digestifs a été établi avec certitude. Des travaux récents ont mis en évidence que des bactéries

commensales du microbiote pouvaient être associées à la présence de tumeurs, notamment impliquées dans la carcinogénèse colorectale. Notamment *E. coli* qui synthétise une génotoxine, la colibactine. Ces souches vont induire la cassure double brin de l'ADN des cellules de la muqueuse intestinale et déclenchent une instabilité chromosomique, des mutations génétiques et la transformation cellulaire. La présence dans le microbiote de souches bactériennes qui produisent ces toxines est un facteur prédisposant au développement du cancer colorectal, en plus du facteur principal qui est l'alimentation.(49)

2.3.5.2 L'obésité et maladies métaboliques

L'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières années est telle qu'on suppose qu'elle n'est pas seulement due aux facteurs génétiques. Les chercheurs se sont intéressés au microbiote intestinal pouvant être un facteur influençant. Des résultats parus dans le journal Nature en 2006 a montré que le microbiote de souris obèses comportait une proportion anormalement élevée de *Firmicutes* et basse de *Bacteroidetes*.(3)

L'augmentation des *Firmicutes* est responsable d'un enrichissement en gènes codant des enzymes favorisant le métabolisme des glucides et par conséquent améliorant la capacité de l'hôte à digérer les aliments et d'en extraire l'énergie. On remarque aussi une diminution globale de la diversité bactérienne.

Le rôle du microbiote a été mis en lumière par le transfert de selles, expérience dans laquelle on transfère les matières fécales d'un animal obèse à une souris axénique. On a pu observer la capacité à induire rapidement une obésité chez la souris axénique en favorisant une absorption d'énergie plus efficace et en modulant des gènes de l'hôte receveur impliqués dans le stockage énergétique.(50)

De plus, chez les obèses, on observe des taux sériques de lipopolysaccharides plus élevés. Les chercheurs ont découvert que le lipopolysaccharide issu des bactéries Gram négatives associés au groupe des *Bacteroides* présents dans l'intestin, semble être un facteur responsable dans les troubles métaboliques. Une alimentation riche en graisses augmente l'absorption de LPS dans la circulation et entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire. De nombreuses études ont confirmé le fait qu'un régime riche en lipides induit une endotoxémie métabolique chez l'homme.(51)

2.3.5.3 Allergie et asthme

L'hypothèse hygiéniste souligne l'influence des facteurs microbiens et notamment de la flore intestinale sur le développement d'allergies, notamment dans les pays industrialisés. Des études épidémiologiques suggèrent que la survenue d'infections chez les jeunes enfants en groupe (fratrie nombreuse, crèche) est susceptible de diminuer le risque d'allergies. A l'inverse, l'antibiothérapie dans les premières années et l'amélioration des conditions d'hygiène favoriseraient la survenue de réactions allergiques.(47)

Les premiers liens entre phénomènes allergiques et microbiote sont issus d'un constat épidémiologique simple : les patients allergiques ont un microbiote différent des individus sains. En effet, plusieurs études ont montré que le microbiote d'enfants atteints d'allergies était moins diversifié que celui d'enfants non allergiques. Par ailleurs la colonisation de l'intestin par certaines souches bactériennes comme *Clostridium difficile* semble prédisposer les patients au développement de symptômes allergiques cutanés comme l'eczéma. A l'inverse, la diminution de certaines souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacteria* est associée à une augmentation de l'apparition de syndromes atopiques. (52)

Par exemple, une souris élevée dans un environnement stérile, possède des désordres dans le développement immunitaire, ce qui la prédispose aux pathologies allergiques et inflammatoires. De plus, une souris stérile exposée à un allergène (ovalbumine) entraîne une hyper-éosinophilie dans les voies aériennes, une augmentation de la production de cytokines inflammatoires type Th2, une élévation des IgE. Ces effets s'annulent lors de la colonisation de la flore intestinale de cette souris.(53)

2.3.5.4 Système nerveux central

La dysbiose intestinale en psychiatrie a principalement été étudiée dans les troubles de l'autisme, trouble neurodéveloppemental caractérisé par une diminution des interactions sociales, de la communication, des comportements stéréotypés et répétitifs. Ce trouble peut être associé à des troubles digestifs.

Les enfants souffrants d'autisme auraient 10 fois plus de bactéries de type *Clostridium*, une augmentation des Bacteroidetes et une diminution des Firmicutes

et *Bifidobacterium*. Une augmentation de la perméabilité intestinale a été décrite dans l'autisme avec une élévation des taux sanguins de LPS et IL-6.

Des taux élevés d'acide propionique, acide gras à chaînes courtes produit notamment par *Clostridium*, *Desulfovibrio* et *Bacteroides*, ont été retrouvés dans les fèces des enfants souffrant d'autisme. L'acide propionique pourrait avoir de multiples actions potentiellement délétères sur le système nerveux central, notamment la synthèse et le relargage de neurotransmetteurs, le maintien du pH intracellulaire, la régulation des flux de calcium, l'activation immunitaire et la régulation de certains gènes.

Des études sur le rat ont montré que cette acide créait des stéréotypies, des déficits cognitifs, des modifications électro-encéphalographiques et une diminution des interactions sociales. Un traitement antibiotique pourrait améliorer les symptômes intestinaux mais aussi les syndromes autistiques. Le problème de sélection de souches résistantes ou de colites à *Clostridium* se pose et l'existence d'une pathologie gastro-intestinale spécifique à l'autisme est un sujet très controversé à ce jour.(54) Dans ce domaine encore embryonnaire, les résultats des études sont encore contradictoires.

3. Les probiotiques

3.1 Généralités

3.1.1 Historique

Au début du XXe siècle, le scientifique Elie Metchnikoff émet l'hypothèse que des micro-organismes vivants seraient bénéfiques dans la prévention et le traitement des infections. Il a déduit que la consommation régulière de bactéries lactiques qu'il nomme « Bacille bulgare » dans les produits fermentés, comme les yaourts, est associée à une meilleure santé et longévité chez les populations bulgares. En 1907, dans son livre « La prolongation de la vie », il met en évidence l'effet bénéfique des bactéries lactiques sur la santé. Il suggère qu'on peut modifier la flore intestinale et remplacer les bactéries nuisibles par des bactéries utiles à l'organisme.

En 1917, le Professeur allemand Alfred Nissle isole une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir de selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui

n'avait pas développé d'entérocolite lors d'une épidémie de shigellose. La souche isolée par Nissle est un des rares exemples de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique.(55)

En 1965, le terme « probiotique » est utilisé pour la première fois par Lilly et Stilwell comme des substances sécrétées par un organisme qui stimulent la croissance d'un autre. Par la suite, Parker décrit les probiotiques comme des organismes et substances qui contribuent à l'équilibre intestinal. (56)

En 1989, Roy Fuller met l'accent sur le fait important de la viabilité des probiotiques dans l'organisme.

3.1.2 Définition

En 2002, la FAO (Food and Agriculture Organisation of the United Nations) a proposé comme définition des probiotiques « micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité adéquate exerce un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ».(57)

Les premières applications des probiotiques dans les pathologies gastro-intestinales ont concerné par exemple les infections liées à *Clostridium difficile*. L'intérêt des probiotiques est croissant comme le montre les nombreuses publications qui décrivent leurs intérêts dans de futures applications médicales.

Les probiotiques concernent différentes espèces bactériennes, mais on rencontre le plus souvent des bactéries à gram positif qui sont les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. D'autres espèces peuvent être utilisées comme des souches appartenant aux streptocoques, entérocoques ou encore des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli*, de même que des levures comme *Saccharomyces boulardii*.(58)

3.1.2.1 Les prébiotiques

Selon Gibson et Roberfroid, les prébiotiques sont définis comme « des ingrédients alimentaires qui influencent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens dans le colon et qui améliorent ainsi la santé de l'hôte ». Ils sont complémentaires des fibres alimentaires et des probiotiques.

Les prébiotiques sont non digestibles dans l'intestin grêle, les plus connus sont les fructanes, polymères de fructose (inuline), les fructo-oligosaccharides et les galacto-oligosaccharides. Le lactulose est un disaccharide de synthèse utilisé comme médicament dans le traitement de la constipation.

Ces prébiotiques ont pour fonction de moduler l'équilibre entre les populations bactériennes en modifiant leur activité métabolique, qui ont pour effet la prévention et le traitement des désordres gastro-intestinaux.(59)

Concrètement, au niveau intestinal, on assiste à une augmentation du nombre de bifidobactéries coliques.

3.1.2.2 Les symbiotiques

Dans certains cas, un probiotique peut être associé en même temps à son substrat prébiotique et ce mélange est alors appelé symbiotique. Cela va permettre d'assurer la survie et la persistance du probiotique dans la flore digestive.(57)

3.2 Propriétés et caractéristiques des probiotiques

Les souches de probiotiques utilisées doivent avoir des caractéristiques précises pour atteindre l'intestin et pouvoir agir pleinement tout en étant sans risque pour l'hôte. Ces caractéristiques ont été établies par un groupe de travail rassemblant les experts de la FAO.

A. Identification phénotypique et génotypique

L'effet du probiotique repose sur la souche choisie : elle doit être parfaitement identifiée et caractérisée, et non sur l'espèce, ni sur l'ensemble du groupe.

La classification des bactéries repose sur une classification réglementée avec le domaine, phylum, classe, sous-classe, ordre, famille, genre et espèce. A chaque niveau taxonomique, on utilise un suffixe différent.

Taxon	Name	Name
Dormain	Bacteria	Bacteria
Phylum	<i>Actinobacteria</i>	<i>Firmicutes</i>
Class	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacilli</i>
Sub-class	<i>Actinobacteridae</i>	<i>Actinobacteridae</i>
Order	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Lactobacillales</i>
Family	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Lactobacillaceae</i>
Genus	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus/Paralactobacillus/Pediococcus</i>
Species	<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus/casei</i>

Tableau 1 : Exemples de classification de deux bactéries probiotique
Bifidobacterium et *Lactobacillus*(60)

En plus de cela, une souche est caractérisée par des caractères alphanumériques. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée, par exemple *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG.(55)

B. Stabilité au cours du temps

La souche de préférence d'origine humaine doit être stable au cours du procédé de fabrication et de sa conservation avant utilisation. Le probiotique doit être capable de subir diverses conditions de stress pendant le traitement industriel tel que le séchage, le chauffage et la congélation. Le but est de conserver des souches probiotiques viables et avec toujours des effets bénéfiques pour l'hôte. La nature de la tolérance au stress est d'une importance primordiale sinon ils deviendront totalement inutiles dans l'organisme humain.

On sait que les levures peuvent survivre aux fluctuations environnementales défavorables en s'adaptant rapidement. Par exemple, *S. cerevisiae* réagit au stress thermique en deux phases. La première phase est l'acquisition de la thermotolérance avec accumulation de tréhalose suivie de la production de protéines de choc thermique. Le tréhalose va protéger les membranes et les protéines de ce stress.(60)

En effet, il s'agit d'un disaccharide qui résiste à la déshydratation. La capacité de survie de certains micro-organismes est en rapport avec la capacité de synthèse du tréhalose. Deux mécanismes sont concernés : le remplacement de l'eau et la possibilité de former un liquide extrêmement visqueux qui va ralentir les réactions chimiques.(61)

Le premier critère de choix des bactéries probiotiques est qu'elles doivent être vivantes pour être efficaces. Même si elle est vivante, la bactérie probiotique ne va pas pouvoir s'implanter. La bactérie exogène ingérée va être par la suite éliminée par l'intestin grêle à cause de conditions physico-chimique hostile et le péristaltisme intestinal. Si les bactéries ne sont pas capables de s'implanter, elles doivent bien sûr pouvoir rester vivantes durant leur passage au niveau intestinal pour exercer un effet sur l'hôte. La majorité de leur enzymes doivent rester fonctionnelles et elles doivent de nouveau être capables de se multiplier dans un milieu favorable.(62)

C. Résistance dans l'organisme

La souche doit résister aux stress physiologiques rencontrés lors de son ingestion (pH acide de l'environnement gastrique, résistance aux sels biliaires) et doit adhérer afin d'assurer un contact maximum avec la muqueuse intestinale. Cela permet de sélectionner les micro-organismes qui deviendront des probiotiques. Grâce à cette adhérence, les probiotiques implantés seront moins soumis au péristaltisme.(58)

Une des caractéristiques importantes est l'attachement de la bactérie probiotique à la muqueuse digestive. On observe deux mécanismes distincts pour cet attachement.

Des bactéries possèdent à leur surface des structures moléculaires qui vont reconnaître les cellules de la muqueuse digestive via des récepteurs spécifiques. D'autres possèdent un chimiotropisme pour le mucus digestif dont les sucres constituent pour elles une source d'énergie préférentielle.(62)

La méthode utilisée pour estimer la survie des probiotiques ingérés consiste à mesurer leur présence dans les selles. Si on veut différencier la survie dans l'intestin grêle et le colon, on peut utiliser une méthode d'intubation. On réalise chez des sujets sains la mise en place d'une sonde lestée via le nez. Un marqueur inerte est perfusé dans l'iléon terminal et récupéré plus loin pour calculer le débit liquidien dans l'iléon terminal. Aussi le contenu peut également être prélevé pour mesurer les concentrations bactériennes.(63)

De nombreuses données existent sur l'étude de la survie des différents probiotiques chez l'humain. On peut conclure que la survie dépend principalement de la souche en elle-même, de la dose ingérée et des facteurs liés à l'hôte et l'aliment vecteur.

De nombreuses souches de bifidobactéries et lactobacilles survivent lors du transit intestinal et sont retrouvés dans les fèces en grande quantité. Le critère principal va être la dose ingérée qui doit être suffisamment importante pour garantir des concentrations minimales utiles dans les différentes parties du tube digestif.

Il est admis que les concentrations doivent être supérieures ou égales à 10^6 UFC/ml dans l'intestin grêle et 10^8 UFC/ml dans le colon.(63)

D. Innocuité pour l'hôte

Les probiotiques doivent être dénués de pathogénicité, ne pas être porteurs ou en mesure d'acquérir facilement des gènes de résistances aux antibiotiques.(58)

C'est un critère incontournable pour le choix d'un bon probiotique. L'utilisation préférentielle des bactéries des genres *Lactobacillus* et *Streptococcus* s'explique tout naturellement par le contexte historique et le fait de classer dans les microorganismes possédant le statut dit « GRAS » c'est-à-dire « Generally Regarded As Safe ». En effet, l'innocuité de ces microorganismes ressort de leur usage dans l'alimentation depuis de nombreuses décennies, sans qu'on n'ait jamais constaté d'effet néfaste sur les consommateurs de produits fermentés. Cependant, pour les nouveaux probiotiques, des expérimentations cliniques sont nécessaires pour démontrer que l'ingestion de grandes quantités de ces microorganismes aux effets bénéfiques ne sera pas accompagnée d'effets néfastes. (62)

E. Notion de dosage

On retrouve les probiotiques principalement sous la forme des produits laitiers mais aussi sous formes « médicamenteuses » comme les comprimés, sachets ou capsules avec des bactéries lyophilisée.

La dose nécessaire à administrer pour une efficacité du produit diffère selon la souche. La plupart des produits vendus en pharmacie contiennent jusqu'à 10^9 UFC/dose. Il s'avère que certaines souches nécessitent des concentrations plus élevés alors que d'autres à doses plus basses étaient tout aussi efficaces. Il n'est

pas possible d'établir une dose générale à administrer pour toutes les souches probiotiques.(55)

3.3 Les différents types de micro-organismes

On retrouve principalement des bactéries lactiques (lactobacilles, bifidobactéries) ou des levures (*Saccharomyces boulardii*) qu'on retrouve dans les aliments lactés ou des compléments alimentaires. Les probiotiques sont des micro-organismes pour la plupart issus de la microflore intestinale humaine et qui doivent remplir de nombreuses conditions, ce qui explique que seulement quelques dizaines de souches sont actuellement utilisées.

Chez l'homme, les lactobacilles sont présents dans l'écosystème intestinal en faible quantité très variable selon les individus. Les bifidobactéries, en revanche, font partie de la flore dominante, bien que les espèces soient différentes en fonction de l'âge de l'individu.(34)

3.3.1 Les Bifidobactéries

Ce sont des bacilles à Gram positif anaérobies strictes qui font partie du phylum des Actinobacteria, non sporulés, de forme irrégulière, comportant souvent des ramifications. Dans le genre *Bifidobacterium*, on dénombre actuellement 42 espèces et neuf sous-espèces. Ce sont des organismes saccharolytiques qui produisent de l'acide acétique et de l'acide lactique. On les retrouve principalement au niveau de la bouche, de l'intestin et du vagin. Ce genre bactérien est très bien adapté au tube digestif malgré les stress physiologiques rencontrés comme l'acidité gastrique et les sels biliaires, comme en particulier la production d'un exopolysaccharide.

Ce genre s'établit à des niveaux élevés dès les premiers jours de vie chez le nouveau-né à terme. Quand aux nouveau-nés nés par voie basse et allaités, la colonisation en bifidobactéries est rapide et dominante en raison de la richesse en oligosaccharides du lait humain, favorisant leur implantation. Il a été montré récemment que le lait maternel pouvait contenir des bifidobactéries. Un retard d'implantation peut être observé chez les enfants nés par césarienne et ceux prématurés.

Les nombreuses exigences nutritives du genre *Bifidobacterium* et sa grande sensibilité aux antibiotiques rendent difficile sa sélection au sein d'un microbiote complexe comme le microbiote intestinal humain.

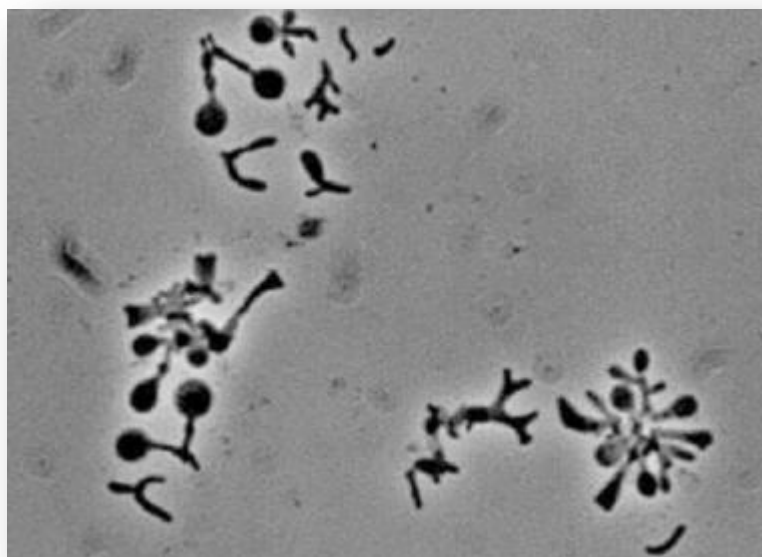


Figure 12 : Aspect microscopique d'isolats *Bifidobacterium* sp, x1000

Le genre *Bifidobacterium* est classé dans la catégorie des organismes dénués de pathogénicité, il est donc considéré comme non pathogène et rarement impliqué dans des infections.

De rares cas d'infections liées à des souches probiotiques ont été rapportés par l'EFSA (European Food Safety Authority) mais uniquement chez des personnes immunodéprimées. Depuis ce rapport datant de 2012, un seul cas de bactériémie a été rapporté, chez un nouveau-né de très petit poids de naissance recevant un mélange de deux souches probiotiques.(64)

3.3.2 Les Lactobacilles

Ils forment un groupe hétérogène de bactéries, très répandues dans l'environnement végétal, animal et humain. Les lactobacilles sont des bactéries à Gram positif, anaérobies, non sporulées et non mobiles, présentées sous forme de bâtonnets longs et fins, ou très courts, ou incurvés ou même ovoïdes. La formation de chaînes de bactéries est courante. La plupart des lactobacilles se multiplie dans une gamme de températures comprises entre 15°C et 42°C. Leur métabolisme est exclusivement saccharolytique et le lactate représente au moins

la moitié des métabolites finaux produits à partir des sources de carbone assimilées.

On distingue deux types de métabolisme : homofermentaire strict en produisant seulement du lactate et hétérofermentaire en synthétisant d'autres produits finaux comme l'acétate, l'éthanol, le succinate. On les retrouve notamment au niveau de la flore vaginale (bacille de Döderlein) mais aussi au niveau digestif.(65)

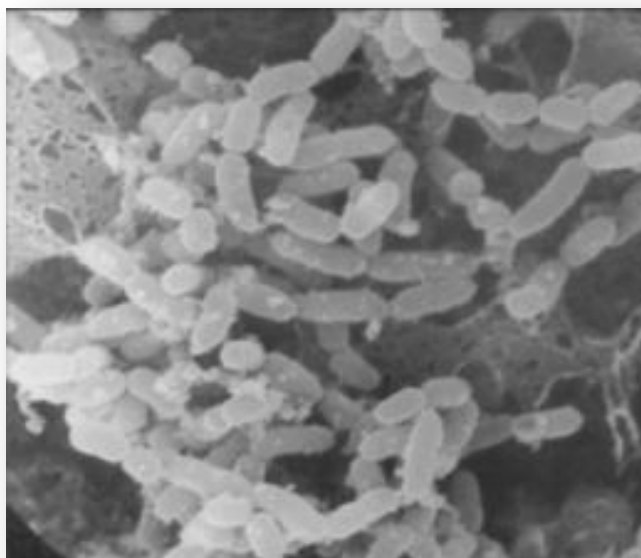


Figure 13 : photographie de microscopie électronique de *Lactobacillus salivarius* (55)

3.3.3 Les levures

Les levures font partie de la famille des champignons unicellulaires, utilisés dans l'industrie alimentaire pour la production de boissons alcoolisées mais aussi pour la fabrication boulangère.(66)

Les levures, notamment de type *Saccharomyces* ne font pas partie de la flore intestinale humaine mais sont utilisées en tant que probiotiques. La plus connue est *Saccharomyces cerevisiae* variété *bouardii*, non pathogène, principalement connue pour ses effets préventifs et curatifs dans les diarrhées post antibiotiques.

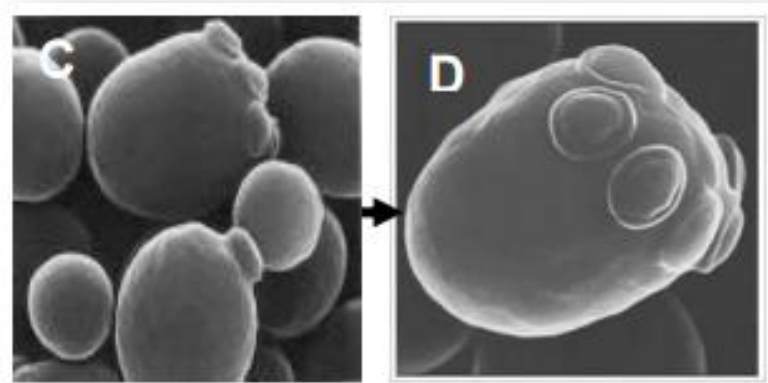


Figure 14 : Vue au microscope électronique de *Saccharomyces cerevisiae*(67)

Saccharomyces boulardii se caractérise par sa capacité à tolérer de hautes températures et un pH acide.

C'est le Docteur Henri Boulard qui a découvert cette levure lors d'un voyage en Indochine, après avoir observé l'usage d'une décoction d'écorce d'arbres fruitiers contre des symptômes diarrhéiques. L'analyse microbiologique a permis d'isoler cette levure capable de se développer à haute température et le Dr lui donna le nom de *Saccharomyces boulardii*.(68)

3.4 Mode d'action des probiotiques

Les probiotiques arrivés sur leur site d'action, ont des effets directs sur le microbiote et les cellules immunitaires. Les mécanismes d'action sont souvent complexes, multiples, et varient d'un probiotique à un autre.

On observe une augmentation transitoire du nombre de bactéries au sein de la flore endogène. Voici ci-dessous la liste non exhaustive des fonctions envisagées des probiotiques dans l'organisme.

- Immunomodulation (stimulation et inhibition)

En effet, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires peut être dépendante de la viabilité des souches probiotiques et l'intensité de la réponse cytokinique peut être dépendante de la souche et de la dose.

En premier lieu, des probiotiques peuvent transloquer au niveau des plaques de Peyer pour migrer vers les ganglions mésentériques et permettre l'activation d'une immunité plus forte vis-à-vis d'agents pathogènes. Les probiotiques vont pouvoir orienter la réponse immune via l'intermédiaire des cellules dendritiques.

- Diminution de l'inflammation par des cytokines anti-inflammatoires notamment dans les maladies inflammatoires chroniques
- Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B
- Renforcement de la barrière épithéliale : augmentation de l'expression des gènes de mucines et donc par conséquence une inhibition de l'adhésion des pathogènes aux cellules épithéliales
- Production de bactériocines pour inhiber les bactéries pathogènes
- Diminution de la perméabilité intestinale grâce à un maintien du cytosquelette des cellules épithéliales
- Augmentation de la sécrétion d'Ig A sécrétoires protectrices notamment les IgA anti-rotavirus
- Inhibition de l'apoptose des cellules épithéliales et stimulation de leur croissance, qui va renforcer l'effet barrière
- Réduction du pH pour créer un environnement défavorable inhibant le développement d'*E. coli* et des salmonelles
- Compétition des sites d'attachement : en effet si les bactéries probiotiques occupent les sites de la barrière épithéliale, les bactéries pathogènes ne pourront pas s'implanter
- Inhibition de la production de toxines des bactéries pathogènes
- Inhibition de l'adhésion de bactéries pathogènes par glycosylation apicale des cellules épithéliales
- Diminution de la translocation bactérienne
Augmentation de la phagocytose par une augmentation des récepteurs de la phagocytose
- Rééquilibrage de la flore intestinale et uro-génitale
- Utilisation comme adjuvant dans la vaccination ou comme véhicule d'antigènes vaccinaux
- Production et stimulation d'enzymes pour une meilleure digestibilité alimentaire, augmentation de l'absorption des vitamines et minéraux
- Amélioration des activités enzymatiques telles que la lactase, la glycosidase et les activités de la phosphatase alcaline car les probiotiques possèdent eux même ces enzymes(33,60)

3.5 Effet thérapeutique des probiotiques

3.5.1 Au niveau du tube digestif

3.5.1.1 Digestion du lactose

Le lactose, disaccharide comprenant une molécule de glucose et de galactose, contenu dans les produits laitiers est digéré dans l'intestin grêle grâce à une enzyme membranaire, la lactase (β -galactosidase). Elle est localisée dans la bordure en brosse des entérocytes et son activité dépend de l'âge des cellules, en effet, elle est fortement active dans les cellules les plus âgées et peu active dans les plus jeunes. Cela explique pourquoi lors d'une gastroentérite on observe une hypolactasie car le renouvellement cellulaire est accéléré.

Dans la plupart des populations, il y a un déclin génétiquement programmé de l'activité de cet enzyme au moment de l'adolescence. Selon les personnes, ce déficit peut être plus ou moins important : chez l'adulte, on observe donc une malabsorption partielle du lactose. Une malabsorption secondaire est liée à des situations pathologiques qui peuvent être réversibles ou chroniques (diarrhées infectieuses, maladie de Crohn).

Quand l'activité de la lactase est moindre, le lactose non digéré va parvenir au colon pour subir une fermentation par le microbiote. On aura formation de lactate, d'acides gras volatils, de gaz ainsi qu'une acidification du milieu.

On peut observer parfois des symptômes digestifs (ballonnements, diarrhées, vomissements, crampes abdominales, constipation) en cas de quantités importantes de lactose non absorbé. Il semblerait exister aussi des symptômes extradigestifs comme la céphalée, la fatigue, des problèmes de concentration, des douleurs musculaires.

Etudes

Chez l'adulte déficient en lactase, le yaourt contenant *Lactobacillus del brueckii* subsp *bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* augmente la digestion du lactose dans l'intestin grêle, par comparaison à un lait standard ou à un produit laitier fermenté et thermisé, le traitement thermique affectant la viabilité des micro-organismes et neutralisant l'activité de la lactase bactérienne. Les probiotiques du yaourt réduisent la maldigestion du lactose chez des sujets hypolactasiques de 6 à 33% selon les études. Le yaourt améliore aussi la tolérance clinique au lactose.

De nombreux autres probiotiques tels que *Lactobacillus acidophilus*, ont un effet favorable bien qu'en général quantitativement moins prononcé.

Cet effet favorable s'explique par l'ajout intra-luminal de la lactase d'origine bactérienne libérée dans le grêle proximal par lyse cellulaire sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires. La pharmacocinétique de la lactase contenue dans les bactéries du yaourt a été étudiée chez des sujets déficients en lactase par la méthode de perfusion intestinale. Environ 20% de la lactase présente dans le yaourt au moment de l'ingestion sont récupérés dans l'iléon terminal et la quantité de lactose non digérée après ingestion de yaourt est plus faible qu'après ingestion du même yaourt pasteurisé. C'est la paroi cellulaire de *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* qui offre une protection mécanique de la lactase envers l'acidité gastrique. Le facteur « paroi cellulaire » semble être essentiel dans la digestibilité du lactose, ce qui explique pourquoi d'autres bactéries probiotiques telles que *L. acidophilus* ne sont pas aussi efficaces dans la digestion du lactose.

Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître exactement le rôle des bactéries probiotiques en prenant en compte le taux de survie de chaque souche.

Il a clairement été démontré que les ferments du yaourt *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* permettent d'améliorer la digestion du lactose car ils vont à la fois hydrolyser le lactose et libérer une lactase endogène.

L'usage de probiotique semble être la manière la moins contraignante pour améliorer la digestion du lactose.(63,69) L'opinion favorable des experts du panel NDA (Produits diététiques, nutrition et allergies) de l'EFSA repose sur l'analyse de 13 études cliniques réalisées entre 1984 et 2001 sur 218 sujets. Toutes ces études rapportent une excrétion d'hydrogène significativement diminuée après ingestion d'un yaourt à base de lait fermenté (c'est-à-dire fermenté avec des micro-organismes vivant) par rapport à une même quantité de lactose ingérée dans du lait (sans micro-organismes). En effet, on évalue l'efficacité de digestion du lactose par la mesure de l'hydrogène expiré par les sujets dans les 2 ou 3 heures après ingestion du produit contenant du lactose.(70)

➤ Rappel : les yaourts

Le yaourt est le plus connu des laits fermentés. Défini en 1975 par le *Codex alimentarius* et révisé en 2003, seuls les laits fermentés contenant les espèces

vivantes *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* peuvent bénéficier de l'appellation « yaourt », car n'ayant subi aucun traitement thermique après la fermentation. Selon la Fédération Internationale Laitière, le nombre de bactéries vivantes dans les laits fermentés à la date limite de consommation doit être égal à 10^7 UFC par gramme rapportée à la partie lactée dans le produit.

Le processus de fermentation repose sur la transformation du lait liquide en un produit épaissi et acidifié. C'est le lactose présent dans le lait, qui est le substrat des bactéries. L'acide lactique résultant de la fermentation diminue le pH du lait et donc sa texture par modification de structure des protéines du lait. Les produits de fermentation jouent un rôle important dans l'arôme des différents laits fermentés.

Le processus doit être parfaitement maîtrisé et il est important de connaître le métabolisme des bactéries utilisées. Par exemple, les bifidobactéries sont anaérobies strictes donc sensibles à l'oxygène, cela impose un processus de fabrication strict. Les ferments utilisés proviennent de deux genres : *Lactobacillus* (*L. bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* ou *L. casei*) et *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *L. longus* ou *L. lactis*). L'utilisation traditionnelle des bactéries lactiques a permis d'établir leur sécurité d'emploi et sont classées « QPS » (Qualified Presumption of Safety) en Europe.

Les yaourts et autres laits fermentés bénéficient chez le consommateur d'une image de produits « bons pour la santé », en plus de l'intérêt nutritionnel. Un lait fermenté contient deux éléments essentiels : les bactéries vivantes, en quantité suffisante et les métabolites qu'elles ont produits au cours de la fermentation. Il est aujourd'hui démontré que les effets dépendent du genre, de l'espèce mais aussi de la souche utilisée.(71)

3.5.1.2 Gastroentérite

Les infections intestinales (aiguë ou chronique) sont une des principales cibles des probiotiques. Parmi elles, les diarrhées d'origine infectieuses sont une des premières utilisations des probiotiques par leur effet barrière contre les pathogènes.

La diarrhée infectieuse est à l'échelle du globe un important défi sanitaire. Elle est le plus souvent causée par des infections gastro-intestinales qui tuent chaque année environ 2,2 millions de personnes dans le monde, pour la plupart des enfants dans les pays en développement. Plus de 70% de ces infections sont

d'origine alimentaire et peuvent être responsable de malnutrition, d'infections à répétitions, de malabsorption et de retard de croissance chez l'enfant. Dans les pays développés, les infections peuvent être le facteur déclenchant d'un syndrome du côlon irritable ou de MICI. (30,72)

Cette capacité dépend des facteurs de virulence des agents pathogènes et des facteurs de défense de l'hôte. Ces facteurs de virulence sont variables : entérotoxines chez *Shigella*, cytotoxines chez *Clostridium difficile*, adhérence à la muqueuse avec *Giardia intestinalis* et *Escherichia coli* entéro-adhérent. Certains agents pathogènes arrivent à détourner à leur profit les réponses inflammatoires de l'hôte pour favoriser leur propre croissance.(30)

3.5.1.3 Diarrhée aigüe du nourrisson et de l'enfant

Les diarrhées infectieuses constituent la cause la plus fréquente d'infections du jeune enfant dans le monde. Il s'agit d'une élimination trop rapide de selles contenant principalement de l'eau par un mécanisme sécrétoire.

Pathogènes	Fréquence (%)
Rotavirus	10-35
Norovirus	2-20
<i>Campylobacter</i>	4-13
Adénovirus	2-10
<i>Salmonella</i>	5-8
EPEC	1-4,5
<i>Yersinia</i>	0,4-3
<i>Giardia</i>	0,9-3
<i>Cryptosporidium</i>	0-3
EaggEC	0-2
<i>Shigella</i>	0,3-1,4
STEC	0-3
EPEC	0-0,5
<i>Entamoeba</i>	0-4
Pas d'agent détecté	4,5-60

EPEC : *E. coli* entéropathogène; EaggEC : *enteroaggregative E. coli*; STEC : *Shiga-toxin producing E. coli*; ETEC : *E. coli* entérotoxino-gène.

Tableau 2 : Fréquence des entéropathogènes chez les enfants européens de 0 à 5 ans(73)

Le rotavirus est incontestablement l'agent viral le plus souvent en cause avant l'âge de 2 ans. Il s'agit d'un virus à ARN de la famille des Reoviridae dont la transmission est oro-fécale. Les diarrhées à rotavirus sont plus sévères que les autres diarrhées virales. On observe des selles liquides et abondantes, parfois sanglantes, avec fièvre élevée, atteinte générale et vomissements fréquents.(73)

La multiplication du virus dans les entérocytes entraîne des anomalies fonctionnelles de ces cellules, expliquant les cas de diarrhée survenant avant ou sans lésions morphologiques de la muqueuse intestinale. L'infection à rotavirus est responsable d'altérations des fonctions de digestion et d'absorption des nutriments entraînant une diarrhée malabsorptive et osmotique. Les anomalies de transport de l'eau et des électrolytes entraînent la diarrhée sécrétoire. On observe aussi une diminution de l'activité de plusieurs enzymes (les disaccharidases : lactase, maltase, saccharase isomaltase)(27).

Etudes

Une méta-analyse de la Cochrane portant sur 63 essais cliniques ont mis en évidence une diminution évidente mais modeste de la durée de la diarrhée d'environ un jour et une diminution du nombre de selles concernant les diarrhées à rotavirus.(58)

Une étude européenne, randomisé en double aveugle, montre que l'administration par voie orale d'une solution de réhydratation contenant la souche *L. rhamnosus* GG, à une dose de 10^{10} UFC/250 ml chez des enfants hospitalisés pour une gastro-entérite à rotavirus, réduit de 10% et de manière significative la durée de la diarrhée aqueuse dans le groupe probiotique par rapport au placebo (110 heures versus 123 heures).(74)

En ce qui concerne *S. boulardii*, une méta-analyse incluant 5 essais randomisés et contrôlés, soit un total de 619 enfants a montré une réduction significative de la durée de la diarrhée comparée aux contrôles. Elle montre également que le risque de persistance de la diarrhée à 3,6 et 7 jours diminue significativement dans le groupe traité. Il apparaît que *S. boulardii* utilisé chez l'enfant en même temps qu'un SRO, pendant 5 jours à des doses de 250 mg par jour chez l'enfant de moins d'un an et 250 mg deux fois par jour pour les plus âgés, réduit la durée et le risque de diarrhée prolongée.(75)

Des études randomisées et méta-analyses permettent d'affirmer un effet des probiotiques sur la réduction du risque de survenue d'une diarrhée infectieuse et la diminution de sa durée. Il a été montré qu'un lait fermenté avec les ferments du yaourt et *Lactobacillus casei* modifie la flore d'enfants bien portants. Sur la base

de cette observation, Pedone *et al* ont réalisé une étude multicentrique randomisée en double aveugle incluant 928 enfants. Avec la consommation d'un lait fermenté par *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus acidophilus*, ferments contenus dans le yaourt, l'incidence de la diarrhée est significativement réduite : 5,9% contre 22% dans le groupe contrôle recevant simplement du yaourt. Plusieurs souches de probiotiques sont étudiées : *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus*.

Différentes études de type méta-analyse démontrent une réduction de la durée de la diarrhée. Il apparaît clairement que les probiotiques sont efficaces dans le traitement ou la prévention de la diarrhée, mais leurs actions sont différentes selon la souche utilisée, la situation clinique et la population étudiée.(47) L'effet des probiotiques reste cependant limité en cas de diarrhées persistantes. Les souches avec une efficacité prouvée chez l'enfant atteints de gastro-entérite, à l'heure actuelle sont *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Saccharomyces boulardii*, le tout en complément des mesures de réhydratation. Chez l'adulte, l'intérêt des probiotiques n'a pas encore été prouvé pour le moment

🚩 Etudes sur *Lactobacillus reuteri* Protectis (laboratoire BioGaia)

La bactérie *Lactobacillus reuteri* *Protectis* a été isolée du lait maternel. De nombreuses études cliniques ont démontré la sécurité et les effets significatifs du *L. reuteri* *Protectis* lors de la prise en charge des troubles fonctionnels gastro-intestinaux chez les nourrissons et les enfants, y compris chez les prématurés. Ce probiotique survit et se développe dans la totalité du tractus digestif pour le coloniser. Il influence la motilité digestive et permet de réduire les douleurs viscérales par la libération de molécules neuromodulatrices. Par ailleurs, il influence le microbiote intestinal par la production de métabolites pour la croissance des « bonnes » bactéries et l'inhibition des agents pathogènes. Enfin, il permet de renforcer la muqueuse intestinale et améliorer la réponse immunitaire.

Il a été démontré qu'en complément d'un soluté de réhydratation orale, *L. reuteri* *Protectis* permet de réduire le nombre de jours de selles liquides et de vomissements. Les bénéfices ont été décrits dans une méta-analyse récente(76). Selon les recommandations de l'ESPGHAN (European Society for Pediatric

Gastroenterology Hepatology and Nutrition), elle fait partie des quatre souches probiotiques efficaces en cas de gastro-entérite aigue

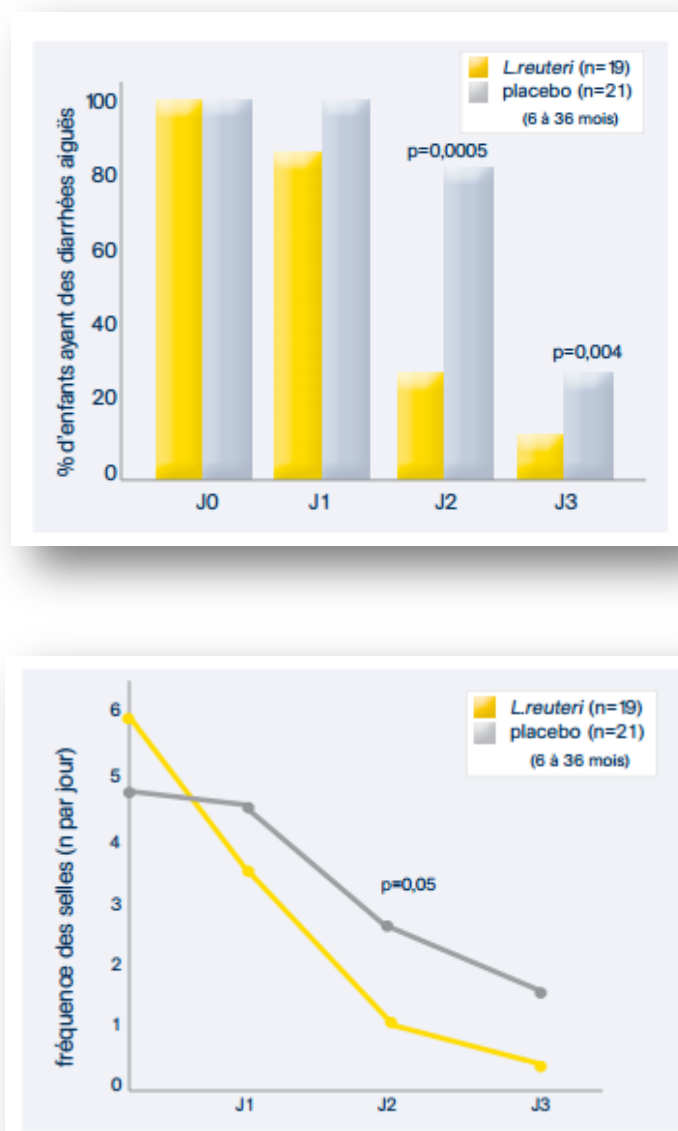


Figure 15 : Etude prospective, randomisée, en double aveugle sur 40 enfants de 6 à 36 mois hospitalisés en raison d'une diarrhée aigüe avec supplémentation en *Lactobacillus reuteri* Protectis (10^{10} UFC/jour)(77)

On observe à partir de J2 une baisse significative du nombre d'enfants avec des diarrhées ainsi que du nombre de selles par jour pour ceux supplémentés avec le probiotique par rapport à ceux avec le placebo.(77)

3.5.1.4 Diarrhées associées aux antibiotiques

Les antibiotiques modifient le microbiote et sont un bon modèle d'étude pour démontrer l'importance de la flore. Les antibiotiques vont détruire à la fois les bactéries pathogènes responsables de l'infection mais aussi les bactéries de la flore. Le mieux connu d'entre eux est sans doute l'effet de la clindamycine chez le hamster. Quand la lincomycine et la clindamycine ont été introduites vers 1960, on a vu apparaître chez certains patients des colites graves caractérisées par la présence de pseudomembranes observables par coloscopie. On parle désormais de colite pseudomembraneuse (CPM). Ce sont les expériences menées chez ces animaux qui ont conduit à la découverte de *Clostridium difficile*, bactérie anaérobie à Gram négatif, comme cause de la CPM chez l'homme.

La dysbiose due à l'administration d'antibiotiques peut avoir plusieurs conséquences.

On observe des anomalies du métabolisme des acides biliaires, notamment une diminution de la déshydroxylation des acides biliaires et une altération du métabolisme des carbohydrates car il y a diminution des bactéries anaérobies qui métabolisent ces métabolites. On observe une persistance dans la lumière intestinale des glucides qui vont attirer l'eau par effet osmotique et induire une diarrhée par hypersécrétion hydro-électrolytique. De plus, le bouleversement de la microflore par les antibiotiques offre un milieu favorable à la propagation du *Clostridium difficile* présent dans le tractus intestinal et accroît la production de toxines. Cette disparition de la flore par l'antibiothérapie peut également favoriser la pullulation de levures saprophytes telles que *Candida albicans*, qui facilite le développement de syndromes digestifs ou systémiques

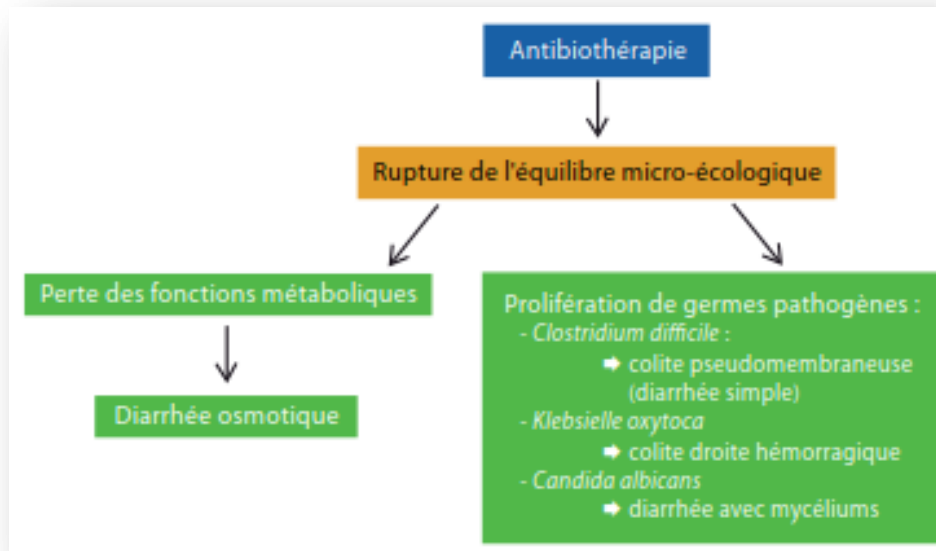


Figure 16: Conséquence de l'antibiothérapie sur la flore intestinale (78)

Les antibiotiques sont connus pour provoquer des diarrhées et des infections à *Clostridium difficile*, mais aussi augmenter la susceptibilité de l'hôte à l'infection. En effet, ils vont favoriser la prolifération de la flore pathogène résistante à l'antibiotique et exerce une pression de sélection qui altère la flore. *C. difficile* est présent dans le microbiote intestinal d'un individu adulte à hauteur de 3% des espèces mais peut atteindre 15 à 20% après un traitement antibiotique. On suspecte aussi des modifications de la réponse immunitaire ou l'élimination sélective de bactéries jouant un rôle de barrière.

Les antibiotiques à large spectre, qui altèrent plus profondément la flore anaérobie, ont une probabilité plus grande de causer une diarrhée. Ceux en cause sont l'amoxicilline, la clindamycine et les céphalosporines de troisième génération, cependant tous les antibiotiques sont concernés.

L'infection par *Clostridium difficile*, infection nosocomiale fréquente dans le monde, est une cible majeure de *S. boulardii* qui est reconnu comme un agent efficace pour la prévention et le traitement de la DAA chez l'adulte et l'enfant. Des éléments de preuve expérimentaux viennent étayer de multiples modes d'action dirigés contre l'infection par *C. difficile*, maladie induite par deux exotoxines (A et B) puissantes.

Les facteurs de risque d'infection à *C. difficile* sont l'exposition à des antibiotiques ou à une chimiothérapie anticancéreuse, l'hospitalisation, le grand âge, l'immunosuppression et les comorbidités. Elle affecte essentiellement les sujets de

plus de 65 ans. La fréquence et la mortalité de l'infection sont maximales après 85 ans. In vitro, on a montré que les polynucléaires des sujets âgés ont une capacité bactéricide vis-à-vis de *C. difficile* inférieure à celle de sujets plus jeunes. On a observé une diminution de la proportion en *Bacteroides* et une augmentation d'*Escherichia coli*.(30)

✚ Etudes

On a montré que certains probiotiques préviennent la diarrhée associée aux antibiotiques : les données sont très solides concernant *Saccharomyces boulardii*, d'autres études ont été effectuées avec *Lactobacillus GG*. (30)

Antibiotique	Probiotique	Effet	Référence
Ampicilline	Lactinex®	8,3 % vs 21 %	<i>Am J Hosp Pharm</i> , 1979, 36 , 754-7.
Antituberculeux	<i>E. faecium</i> SF68	5 % vs 18 %	<i>Curr Ther Res</i> , 1982, 31 , 265-71.
Divers	<i>E. faecium</i> SF68	8,7 % vs 27,2 %	<i>J Int Med Res</i> , 1989, 17 , 333-8.
Néomycine	<i>L. acidophilus</i>	20 % vs 42 %	<i>Prog Food Nutr Sci</i> , 1983, 7 , 29-37.
Érythromycine	<i>B. longum</i>	+	<i>Lancet</i> , 1987, ii , 43.
Érythromycine	<i>L. rhamnosus</i> souche GG	+	<i>Ann Med</i> , 1990, 22 , 57-9.
Clindamycine	<i>B. longum</i> + <i>Lactobacillus</i>	+	<i>Microb Ecol Health Dis</i> , 1994, 7 , 17-25.
Divers	<i>Sac. Boulardii</i>	+	<i>Rev Fr Gastroenterol</i> , 1975, 114 , 45-50.
" "	<i>Sac. Boulardii</i>	4,5 % vs 17,5 %	<i>Gaz Med Fr</i> , 1977, 84 , 2072-8.
" "	<i>Sac. Boulardii</i>	9,5 % vs 21,8 %	<i>Gastroenterology</i> , 1989, 96 , 981-8.
β-lactamines	<i>Sac. Boulardii</i>	7,2 % vs 14,6 %	<i>Am J Gastroenterol</i> , 1995, 90 , 439-48.

Tableau 3 : Essais randomisés qui montrent un effet significatif des probiotiques versus placebo pour prévenir les perturbations intestinales liées à l'antibiothérapie (79)

Une méta-analyse de 2006 dans le domaine pédiatrique compare 6 études (707 patients) et conclut que le bénéfice est significatif pour l'emploi des probiotiques versus placebo sur l'incidence des diarrhées associées aux antibiotiques surtout sur les souches *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus sporogens*, et *Saccharomyces boulardii* pour des doses journalières de 5 à 40 10⁹ UFC. Cependant, il est nécessaire de réaliser d'autres études avant d'utiliser les probiotiques en routine pour avoir plus de détails concernant le type de souche à utiliser et le dose minimale efficace. (80)

Une récente étude de la Cochrane Collaboration a inclut 31 essais cliniques avec un total de 4492 patients, enfants et adultes. Parmi eux, vingt-trois études ont montré une réduction significative de 64% du risque de développer une diarrhée

associée à *C. difficile*. Dans un sous-groupe de 13 essais, aucune différence significative n'a été trouvée quant à l'aspect préventif.

En effet, la qualité des résultats de ces analyses est souvent peu élevée en raison de l'hétérogénéité des essais tant au niveau des populations traitées (adultes, enfants), du nombre de patients, de l'hétérogénéité dans les souches utilisées seules ou en mélange et du schéma de l'étude (doses, temps d'administration) nécessitant des études complémentaires pour affirmer ou non le bénéfice de cette supplémentation.(58) De même, il existe des résultats contradictoires dans la littérature.

Le pharmacien peut conseiller l'usage de probiotiques en prévention du risque de diarrhée associée à l'usage d'antibiotiques, ainsi qu'on peut le retrouver prescrit par le médecin. Il faut prendre en compte les facteurs de risques liés à l'antibiothérapie : utilisation des pénicillines qui sont le plus en cause, durée de traitement importante, patients fragiles...

3.5.1.5 La transplantation fécale

La TF est devenue populaire grâce au traitement des infections récidivantes à *C. difficile*. Cette pratique devient une nécessité à cause de l'épuisement des antibiothérapies pour éradiquer *C. difficile*, et son intérêt croît à mesure de la découverte de son potentiel clinique dans d'autres indications. La transplantation fécale désigne l'infusion d'une suspension fécale d'un sujet sain vers le tube digestif d'un autre individu.(81)

C'est en 1958 que la TF a été décrite pour la première fois. Avec l'apparition d'une souche virulente de *C. difficile* en 2007 et l'augmentation de l'incidence des rechutes, cette technique s'est développée en Finlande.(82)

En effet des anomalies quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal ont été associées au développement d'infection à *C. difficile*. L'objectif est de réintroduire une communauté de microorganismes pour corriger le déséquilibre. A l'instar de probiotiques qui modifient de façon temporaire la flore, la TF consiste à une implantation à long terme du microbiote du donneur. En plus de restaurer une flore intestinale normale, la TF permet d'introduire des espèces capables de sécréter des molécules « antibiotic-like » et de restaurer les fonctions connues du microbiote.

➤ Principe

Il faut d'abord choisir le donneur qui est généralement un membre de la famille. Il est important de sélectionner rigoureusement les donneurs pour éviter la transmission d'agents pathogènes inconnus. Les donneurs sont interrogés à la manière des recommandations utilisées pour le don du sang.


INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donneur avec une pathologie chronique connue ▪ Antécédent de fièvre typhoïde ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don 	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un traitement curatif au long cours	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don ³
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ Hospitalisations à l'étranger de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)¹ 	
Âge	Donneur mineur ²	Donneur âgé (>65 ans) ⁴
Statut pondéral	Non limitant mais 	Donneur avec IMC>30 ⁵

Tableau 4 Questionnaire de présélection des donneurs pour une TF(83)

On effectue un premier prélèvement afin de dépister une éventuelle contamination par des bactéries pathogènes.

Pour des patients receveurs immunodéprimés, il est nécessaire de réaliser une évaluation individuelle du risque encouru au regard du bénéfice escompté en fonction de la situation clinique du patient.

La TF est réalisée dans les 24 heures après le recueil pour faciliter la survie et la diversité des micro-organismes. Plusieurs méthodes sont utilisées : sonde nasogastrique ou nasoduodénale, endoscopie oesogastrique, coloscopie, lavement ou gélule.

On comprend l'intérêt croissant apporté à ce type thérapeutique depuis l'amélioration des connaissances sur le rôle du microbiote. La TF pourrait devenir un des traitements de certaines maladies métabolique comme le diabète.(84)

Il faut cependant prendre en compte que cette pratique ne relève pas des catégories établies dans la réglementation actuelle des médicaments en droit français, ce qui place ses acteurs dans l'incertitude.

La question principale soulevée par cette technique est bien-sûr celle de son innocuité, avec le risque théorique de transmission d'agents infectieux par les selles du donneur, notamment des bactéries Gram négatif multirésistante.(82) La prévention de la transmission d'agents pathogènes repose sur des données d'anamnèse et des tests microbiologiques.(83)

Etudes

Essai randomisé au Pays-Bas chez 43 sujets atteints d'une infection récidivante à *C. difficile* malgré un traitement antibiotique, avec 3 groupes

- Traitement standard avec la vancomycine sur 14 jours (n=13)
- Même traitement avec lavage intestinal au 4^e ou 5^e jour (n=13)
- Traitement court à la vancomycine suivi d'un lavage intestinal puis

instillation duodénale d'une solution de selles (n=16)

Le critère de jugement était la disparition de la diarrhée sans rechute à 10 semaines.

Cette essai a montré une telle efficacité qu'il a été arrêté après l'inclusion du 43^e patient alors que 120 étaient prévus. 86% du groupe ayant eu la TF ont guéri sans rechute contre seulement 31% du groupe 1 et 23% du groupe 2.

L'examen bactériologique des selles réalisé par la suite montre une diversité microbienne retrouvée. La tolérance de la TF a été jugée satisfaisante même si on retrouve parfois une diarrhée immédiate.(85)

Au Canada, une étude clinique a été réalisée sur 27 patients âgés en moyenne de 69 ans, atteints soit d'une infection à *Clostridium difficile* réfractaire à une antibiothérapie, soit d'une forme récidivante. Elle a montré un taux de guérison après TF de 93%. Elle a été réalisée à partir de 2 donneurs induisant la résolution de l'infection chez 25 des 27 patients dont 22 cas résolus dans les 24 heures après la transplantation.(86)

L'infection à *Clostridium difficile* est de plus en plus fréquente, avec des manifestations parfois sévères et souvent récidivantes. Les efforts doivent surtout être portés sur un contrôle strict des prescriptions d'antibiotiques et la prévention

de la transmission entre patients par une excellente hygiène des mains. Le traitement de l'infection par le métronidazole et la vancomycine reste le traitement de première intention mais de nouvelles thérapeutiques sont à l'étude. C'est dans la forme récidivante que les résultats de la TF sont les plus encourageants, sans morbidité- ou mortalité associée. Le risque théorique de transmission d'agents pathogènes par les selles du donneur pourrait être éliminé par un bilan systématique dans le sang et les selles. Il est établi une liste de pathogènes à dépister dans les selles des donneurs. Un des risques serait la transmission d'un nouvel agent pathogène, non référencé.(82)

3.5.1.6 Diarrhée du voyageur

La « turista », connue aussi sous le nom de diarrhée du voyageur est un problème de santé fréquent, rencontré chez les voyageurs avec une fréquence de l'ordre de 40%. Pathologie habituellement bénigne, elle peut cependant entraîner une gêne considérable et passer à la chronicité chez le sujet âgé et le jeune enfant. C'est le problème de santé le plus fréquent pour les voyageurs se rendant dans un pays à niveau d'hygiène inférieur à leur pays d'origine. Elle touche annuellement 4 millions de français avec la survenue de plus de 3 selles sur 24 h, associées ou non à au moins un symptôme d'accompagnement (vomissement, douleur abdominale, fièvre).

Le risque de survenue est variable selon les individus. Les sujets jeunes sont plus exposés du fait d'une moindre immunité spécifique et du fait des conditions de voyage en général plus exposées. Les maladies chroniques comme le diabète ou les déficits immunitaires comme le VIH vont entraîner un risque accru de diarrhée mais également des formes plus sévères. L'incubation de la turista est habituellement brève, de quelques heures à quelques jours. On a donc un pic vers les 3^e – 4^e jours du séjour. On observe un deuxième pic vers le 10^e jour. C'est un évènement bénin de courte durée entre 1 et 5 jours mais il peut entraîner le voyageur à modifier son emploi du temps voir à un alitement de quelques jours (avec hospitalisation pour 1% des cas). Certains cas vont évoluer vers des formes chroniques avec un retentissement fonctionnel plus important. L'infection digestive provient de l'absorption d'aliments et d'eau contaminés par les matières fécales. On retrouve aussi des facteurs non infectieux : effet psychogène, modification du rythme de vie, décalage horaire, changement d'alimentation.

On retrouve principalement des bactéries telles que *E. coli* entérotoxigène, les shigelles, *Campylobacter*, les salmonelles et pour 10% des virus.

Les mesures hygiéno-diététiques constituent une protection efficace :

- Lavage fréquent des mains
- Consommation d'eau en bouteille capsulée
- Pelage des fruits et légumes

L'utilisation de probiotiques pour lutter contre la turista renforcerait l'effet barrière et limiterait la colonisation des pathogènes. Ils augmenteraient aussi la motricité intestinale et éviteraient donc la stagnation des germes pathogènes. D'autres part, ils ont une activité anti-microbienne directe par la sécrétion d'enzymes et de bactériocines.(87)

Etudes

Une méta-analyse de 2005 regroupant douze études et 4709 patients dont certains ont présenté des diarrhées durant un voyage à l'étranger. Dans le groupe probiotique, traitement commencé 2 à 7 jours avant le départ et continué pendant tout le voyage, on a observé une diminution du risque de diarrhée de 15%.(88)

Une méta-analyse de 2007 regroupant 12 études cliniques au sujet de l'utilisation prophylactique des probiotiques parvient à la conclusion que des doses quotidiennes d'au moins 10 milliards d'UFC de *Saccharomyces boulardii* ou d'un mélange de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium bifidus*, offrent une protection contre la turista. Les auteurs confirment également l'innocuité d'une telle utilisation. On peut conseiller la prise d'une gélule d'Ultra-levure à 200 mg par jour, à commencer avant le départ et poursuivre pendant le voyage.(89)

Les probiotiques semblent être une stratégie intéressante pour les pathologies entraînant une perturbation de la flore. Même si les études montrent des effets bénéfiques dans la prévention de la diarrhée des voyageurs, le niveau de preuve est encore insuffisant pour établir des recommandations chez le voyageur. On ne doute pas de leur utilité mais des essais complémentaires doivent être réalisés pour une confirmation de leur efficacité.

3.5.1.7 Les coliques infantiles

La colique infantile ou colique du nourrisson concerne environ 30% des nourrissons et fait l'objet de fréquentes consultations chez le médecin. Elle est définie par une crise inexplicée de pleurs paroxystiques pendant trois heures minimum par jour, trois jours ou plus par semaine, pendant au moins une semaine. L'étiologie de la colique est multifactorielle. Durant la dernière décennie, le rôle du microbiote intestinal a été mis en exergue, son immaturité ou son dysfonctionnement entraînant une inflammation chronique et un métabolisme intestinal anormal.

Etudes

Plusieurs études indépendantes ont démontré une réduction du temps de pleurs et l'amélioration de la qualité de vie. L'efficacité de *Lactobacillus reuteri Protectis* dans la colique du nourrisson a également été démontrée dans deux études préventives et confirmée par trois méta-analyses.

Dans une première étude randomisée, en double aveugle, versus placebo avec 80 nourrissons allaités de moins de 5 mois et souffrant de colique du nourrisson ayant reçu *Lactobacillus reuteri Protectis* (10^8 UFC/jour) à raison de 5 gouttes/jour (n=40) ou placebo pendant 21 jours. On a observé 69% de réduction du temps de pleurs avec *L. reuteri P* ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie au sein de la famille.(77)

3.5.1.8 Eradication de *Helicobacter pylori* dans l'UGD

La maladie ulcéreuse gastroduodénale est une maladie multifactorielle qui résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense et de réparation de la muqueuse gastroduodénale. Elle évolue par poussée et peut être symptomatique ou non, accompagnée d'hémorragies, de perforations voire de sténoses. Des lésions de la muqueuse sont observées et engendrent des douleurs au niveau de l'épigastre quelques heures après le repas.

L'infection par *Helicobacter pylori* joue un rôle important car elle est retrouvée dans 80 à 90% des ulcères gastriques et duodénaux. Elle ne suffit pas à elle seule pour expliquer la pathologie car la moitié des personnes infectées par cette bactérie n'ont pas d'ulcère. Elle a plutôt une valeur prédictive de l'évolution et des

récidives de la maladie car d'autres facteurs environnements et génétiques s'y ajoutent.

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif spiralée avec flagelles qui lui confère une mobilité importante pour une colonisation de la muqueuse gastrique. Elle survit dans le milieu hostile qu'est l'estomac par un pouvoir tampon grâce à une activité uréase. On sait que la transmission se fait exclusivement entre humains de façon oro-orale ou orofécale. Elle a été reconnue comme agent cancérigène par l'OMS. (90)

Le traitement de l'UGD repose sur l'association d'un antiacides et d'antibiotiques. Le traitement antibiotique de première intention est une trithérapie de 7 jours : amoxicilline à 1g deux fois par jour, et clarithromycine 500 mg deux fois par jour et un inhibiteur de pompe à protons (IPP) à double dose. Cependant l'efficacité du traitement arrive à 70% dans une étude du GEFH (Groupe d'étude français des Helicobacter). Des nouvelles recommandations européennes ont donc été proposées.(91) En 2017, pour les traitements de première intention, le GEFH recommande les traitements orientés par les résultats de la culture et de l'antibiogramme qui permet une éradication importante avec une trithérapie de 14 jours comprenant un IPP et deux antibiotiques. Vu la difficulté de proposer un traitement orienté, on se tourne vers un traitement probabiliste. Il en existe deux : la quadrithérapie de 14 jours (Amoxicilline à 1 g x 2/j, Clarithromycine 500 mg x 2/j, Métronidazole 500 mg x2/j et un IPP x 2/j) et la quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours (avec la spécialité Pylera® et Oméprazole à 40 mg/jour) qui est selon le consensus européen l'alternative de première intention.(92)

Etudes

Plusieurs études ont montré l'existence d'un antagonisme in vitro entre certaines souches probiotiques comme les lactobacilles et *H. pylori*. Cependant aucun probiotique ne s'est avéré être capable d'éradiquer en totalité *H. pylori*.

Un essai a montré une diminution de l'activité uréasique chez des sujets recevant *L. johnsoni* souche LA1. En effet, dans une étude en double aveugle, Felley et al. ont montré que l'administration orale du probiotique LA1 chez des patients ulcéreux entraînait une diminution significative de l'inflammation gastrique. (79)

Une autre méta-analyse incluant 14 essais contrôlés a démontré une meilleure éradication avec une diminution des symptômes chez les personnes recevant le traitement antibiotique associé aux probiotiques par rapport à ceux recevant les antibiotiques seuls.

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les souches les plus efficaces ainsi que les populations cibles. Les études montrent principalement que les probiotiques ne permettent pas une éradication à eux seuls d' *H. pylori* mais en diminuent les complications (entretien de l'ulcère, saignement de l'estomac, cancer gastrique) et l'adhésion même des bactéries sur les cellules gastriques, de ce fait un effet préventif.(58)

3.5.1.9 Les troubles fonctionnels intestinaux

En 2015, la conception du syndrome de l'intestin irritable a considérablement évolué sur plusieurs points. La physiopathologie de cette maladie a mis en évidence un « axe cerveau-intestin », qui sous l'influence du microbiote intestinale et de la sécrétion locale de sérotonine contribue à l'hypersensibilité viscérale et aux altérations du transit. On sait maintenant que le cerveau est capable d'intégrer les informations provenant du tube digestif selon une relation bidirectionnelle. L'inflammation entraînerait des modifications de plasticité neuronale qui favoriseraient la transmission de l'influx nociceptif. Le stress aussi est capable d'aggraver ou de précéder la symptomatologie des patients en induisant des perturbations de la motricité gastro-intestinale, mais aussi en abaissant le seuil de sensibilité viscérale digestive.(93)

De nombreux neurotransmetteurs peuvent directement être produits par le microbiote. L'approche expérimentale de transplantation fécale a permis de transmettre un phénotype d'hypersensibilité colique de l'homme à la souris, confirmant l'importance du microbiote, mais les méthodes d'analyse se basant sur le séquençage de l'ADN bactérien fécal restent très descriptives : le « microbiote malade » se définit par la dysbiose, qui n'a pas encore de définition bactériologique reproductible d'une équipe de recherche à l'autre.

Au niveau du régime alimentaire, concernant les FODMAP (« Fermentable Oligo Di- Monosaccharides And Polyols ») qui sont des glucides à chaînes courtes directement impliqués dans la physiopathologie des TFI. Ils agissent de deux

façons : un effet osmotique qui augmente l'eau dans la lumière digestive et une fermentation par le microbiote qui augmente la production de gaz digestifs.(94)

Etudes

Deux essais contrôlés réalisés en double aveugle ont montré que *Bifidobacterium animalis* souche DN 173-010 raccourcissait le transit dans le colon chez la femme. Ce premier travail avait inclus des sujets des deux sexes et n'avait observé cet effet que chez la femme soumise à un régime par ailleurs normal. Le second travail a donc porté spécifiquement chez des femmes saines et a confirmé que cette souche raccourcissait le transit colique.(79)

On a une meilleure efficacité en associant plusieurs souches de probiotiques. Par exemple la souche Lactibiane Référence® (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*) a été testée sur 116 patients pendant 4 semaines à la dose de 10^{10} UFC/jour contre placebo. On a pu observer une baisse des douleurs abdominales entre le début et la fin du traitement.

- 41.9% dans le groupe probiotique
- 24.2% dans le groupe placebo

Aussi la fréquence des selles chez les personnes souffrant de troubles fonctionnels intestinaux avec une constipation prédominante a été augmentée. Un ressenti positif avec une amélioration de la qualité de vie est ressorti des questionnaires.(95)

Voici ci-dessous un tableau résumant les conclusions de 4 méta-analyses sur les probiotiques dans les TFI. On observe une diminution de l'inconfort abdominal, l'effet sur les ballonnements n'est pas observé.(96)

Auteur	Essais retenus car analysables (n)	Malades inclus dans l'analyse (n)	Conclusion générale
Mc Farland 2008 [31]	20	1 404	Probiotiques efficaces Réduction du risque de persistance des symptômes (RR : 0,77 [0,62-0,94])
Hoyyeda 2009 [32]	14	1 295	Probiotiques efficaces Augmentation de la probabilité d'amélioration symptomatique (RR : 1,63 [1,23-2,17])
Brenner 2009 [33]	16	1 342	La plupart des essais ne permettent pas de conclure en raison de trop nombreuses faiblesses méthodologiques <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 est le seul probiotique ayant démontré son efficacité dans des essais de bonne qualité
Moayyedi 2010 [34]	18	1 650	Probiotiques efficaces Réduction du risque de persistance des symptômes (RR : 0,71 [0,57-0,88])

Tableau 4: Résultats des méta-analyses évaluant l'effet des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (96)

Le groupe Lesaffre Human Care, a initié une étude randomisée en double aveugle contre placebo menée sous la direction du professeur Pierre Desreumaux afin de tester les effets de la souche *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 sur les symptômes associées aux troubles fonctionnels intestinaux. Cette étude portant sur 200 volontaires qui ont reçu une dose de 500 mg/jour de *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 ou le placebo. Les résultats de l'étude montrent une amélioration significative des douleurs et de l'inconfort intestinal après 4 semaines de traitement chez 63% des sujets recevant la souche contre 47% dans le groupe placebo. La prise de ce probiotique a été bien tolérée et sans effets secondaires. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 pourrait s'avérer une nouvelle stratégie efficace et sans danger pour les personnes souffrant de TFI.(97)

3.5.1.10 Les maladies inflammatoires chroniques

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont des maladies évoluant par poussées, entrecoupées de phases de rémission et qui sont à l'origine de douleurs abdominales et de diarrhées parfois sanglantes. Les MICI sont le plus souvent observées chez des sujets jeunes, âgés de 20 à 30 ans mais elle peut parfois survenir chez l'enfant. Elles sont retrouvées à des taux les plus importants dans les pays industrialisés mais aussi en pleine augmentation dans les pays en

voie de développement. On observe aussi des symptômes extra-digestifs comme des troubles musculo-articulaires, maladies cutanées.

Le tabac est le principal facteur environnemental connu dans le déclenchement de la MC contrairement à la RCH, qui en serait un facteur protecteur.(98)

La MC touche tout le tube digestif en général, mais plus souvent on observe une atteinte de l'iléon, du cæcum, du gros intestin et de l'anus contrairement à la RCH qui concerne principalement le colon et le rectum. Le fait d'avoir subi une appendicectomie serait délétère dans la MC mais bénéfique dans la RCH.

Dans les maladies inflammatoires, on observe une rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la flore intestinale et on y observe un déséquilibre entre les bactéries pro-inflammatoire et anti-inflammatoires. Il apparait clairement que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont dues, chez des sujets génétiquement prédisposés, à une activation du système immunitaire muqueux intestinal inappropriée associée à une diminution de la barrière intestinale et que son stimulus est le contenu bactérien intestinal bien que son étiologie reste encore inconnue.(39)

Lors des MICI, la balance entre les LT effecteurs et les LT régulateurs est déséquilibré au profil des effecteurs. Pour la MC, on observe plutôt un profil de LT de type 1 qui produit une grande quantité d'IFN- γ alors que la RCH est associée à un profil Th2 avec un excès de production d'IL-4. Récemment, on a établi un axe Th17/IL-23 qui serait impliqué dans les MICI.(38)

Lors de la MC, l'évolution des signes cliniques se fait le plus souvent par une alternance de poussées/rémission comme la RC mais parfois aussi en continu.(99) L'impact sur la qualité de vie est important car ces deux pathologies sont chroniques et invalidantes. Les traitements actuels permettent de limiter les symptômes ainsi que les poussées mais ne sont pas curatifs. Les complications sont des fistules, abcès, fissures voir à long terme un risque accrue de cancer colorectal.(100)

Le seul traitement curatif connu pour la RCH est le traitement chirurgical car ne touche que la partie « basse » comprenant le colon et le rectum, contrairement à la MC. On pratique alors une anastomose iléo-anale avec réservoir qui peut présenter comme complication tardive une inflammation, c'est la pochite. Au cours de la RCH, la fréquence de la pochite est doublée lorsqu'il existe des manifestations extra-digestives. En effet il est possible d'observer une stase fécale dans le réservoir qui peut être responsable d'une pullulation bactérienne. Il est

possible qu'une étiologie bactérienne soit responsable d'épisodes de pochite aiguë.(101)

✚ Etudes

➤ Rectocolite hémorragique

Dans la RCH, 3 études contrôlées et randomisées ont comparé l'efficacité de la souche Nissle 1917 d'*Escherichia coli* à la mésalazine. A la fin de ces 3 essais, aucune différence significative n'a été observée.

Dans une autre étude préliminaire, 20 malades atteints de RCH et recevant de la mésalazine à 3g/jour ont été supplémentés pendant 12 semaines, soit par un lait fermenté par *B. bifidum*, *B. breve* et *L. acidophilus*, soit par un placebo. Le groupe recevant le lait fermenté a présenté un score histologique significativement diminué par rapport au groupe placebo.(34)

Situation	Probiotique	Contrôle	Rechutes probiotique vs contrôle	P	Référence
RCH	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5-ASA 1,2 g/j	16 vs 11,3 %	NS	<i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 1997, 11 , 853-8.
RCH	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5-ASA 1,2 g/j	67 vs 73 %	NS	<i>Lancet</i> , 1999, 354 , 635-9.
RCH	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5-ASA 1,5 g/j	36,4 vs 33 %	NS	<i>Gastroenterology</i> , 2001, 120 , A139.
RCH	<i>S. boulardii</i> + 5-ASA	5-ASA seul	30 vs 35 %	NS	<i>Gut</i> , 2000, 47 (suppl III), A240 P929.
Pochite réfractaire	VSL #3	placebo	15 vs 100 %	*	<i>Gastroenterology</i> , 2000, 119 , 305-9.
Pochite réfractaire	VSL #3	placebo	15 vs 94 %	*	<i>Gastroenterology</i> 2002, 122 , abstract.
AIA, prévention de pochite	VSL #3	placebo	10 vs 40 %	*	<i>Gastroenterology</i> 2000, 118 , G1214.
MC, prévention postopératoire	VSL #3	5-ASA	20 vs 40 %	*	<i>Gastroenterology</i> 2000, 118 , G4179.
MC	<i>E. coli</i> Nissle 1917	placebo	30 vs 70 %	*	<i>J Clin Gastroenterol</i> , 1997, 25 , 653-8.
MC	<i>Sac. boulardii</i> + 5-ASA	5-ASA seul	6,3 vs 37,5 %	*	<i>Dig Dis Sci</i> , 2000, 45 , 1462-4.
MC, prévention postopératoire	<i>L. rhamnosus</i> GG	placebo	60 vs 35 %	NS échec	<i>Gut</i> , 2002, 51 , 405-9.

RCH : rectocolite hémorragique. MC : maladie de Crohn. AIA : anastomose iléo-anale. 5-ASA : acide 5-aminosalicylique. *p < 0,05.

Tableau 5 : Résultats des essais contrôlés testant l'efficacité des probiotiques sur les MICI(79)

Une étude de Kato et coll. ont ajouté au traitement anti-inflammatoire un lait fermenté avec *Bifidobacterium spp* et *L acidophilus* pendant 3 mois chez 20 patients atteints de RCH légère à modérée. On a observé une amélioration des

scores d'activité clinique, endoscopique et histologique chez les patients recevant le probiotique.

Les colites distales répondent plutôt bien aux traitements topiques. Une étude contrôlée randomisée avec n=40 a testé *L. reuteri* en lavement versus placebo où l'on a observé une amélioration dans le groupe probiotique.(102)

La plupart des études montre une efficacité similaire, voir légèrement améliorée, par rapport au traitement classique dans la prévention des rechutes au cours de la RCH. Malgré ces résultats, le fait du peu d'études et du faible nombre de patients, on ne peut recommander l'usage des probiotiques pour la RCH.(58)

➤ **Maladie de Crohn**

Les mécanismes impliqués dans l'effet anti-inflammatoire des probiotiques dans les MICI sont peu connus. In vitro, les produits de sécrétion de *L. rhamnosus GG* ont un effet inhibiteur sur la production de TNF α induite par le LPS, au niveau de macrophages. Cet effet inhibiteur sur la sécrétion de TNF α est aussi induit in vitro en présence de surnageants de culture de *B. breve* et *S. thermophilus*.(103)

Une étude chez l'enfant traité pendant 10 jours par 2×10^{10} UFC/jour de *L. rhamnosus GG* a montré une augmentation des cellules sécrétant des IgA dirigées contre des antigènes alimentaires suggérant un effet protecteur.

Cependant au moins deux essais cliniques contrôlés utilisant *L. rhamnosus GG* n'ont pas conforté ces résultats. Une étude clinique contrôlée a montré que *L. rhamnosus GG* n'était pas efficace dans la prévention des rechutes après résection intestinale dans la maladie de Crohn.(34)

Une méta-analyse regroupant plusieurs études concernant les 3 souches VSL#3 (*Lactobacillus* spp, *E. coli*, *S. boulardii*) qui n'ont pas permis de montrer un avantage de l'utilisation du probiotique dans le maintien de la rémission clinique.(102)

Dans un essai contrôlé et randomisé, Guslandi et al. ont comparé l'effet d'un traitement préventif par la mésalazine seule à un traitement préventif associant 1 g de *Saccharomyces boulardii* et 2 g de mésalazine chez 32 malades en rémission

depuis plus de 3 mois. A 6 mois, une récurrence clinique était observée chez 37,5% des malades ne recevant que la mésalazine et chez seulement 6,25% de ceux recevant l'association.

Une étude sur le biofilm iléal chez des patients devant subir une résection iléo-caecale a montré une association entre une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie majeure du groupe des Firmicutes, et un risque important de récurrence post-opératoire de la maladie de la Crohn iléale à 6 mois. Grâce à cette observation, on a testé l'hypothèse que *F. prausnitzii* pourrait avoir des effets protecteurs vis-à-vis de la maladie de Crohn. Des études sur des modèles de culture cellulaires et sur animaux de laboratoires ont montré que *F. prausnitzii* possède des effets anti-inflammatoires in vivo mais aussi in vitro. Cette voie fait appel à des métabolites qui vont bloquer l'activation de la voie NFκB et la production d'IL-8.(15)

Deux études contrôlées randomisées n'ont pas montré de bénéfice de *Lactobacillus johnsonii* versus placebo. Le premier incluait 98 patients, pendant 6 mois avec près de la moitié des patients qui présentaient une récurrence avec probiotique et 64% avec le placebo ($p < 0,15$). La deuxième avait démontré chez 70 patients pendant 3 mois un taux de récurrences de 15% contre 21% dans le groupe probiotique.(102)

➤ **La pouchite**

L'effet le plus spectaculaire a été observé lors de l'administration d'un mélange de probiotiques chez des malades opérés d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale et présentant une pouchite récidivant fréquemment. Chez ces malades, pour lesquels il avait été rapporté antérieurement une diminution des concentrations de lactobacilles et de bifidobactéries par rapport à la normale, la prise quotidienne de VSL#3 a permis de traiter la pouchite chez 85% d'entre eux comparés à aucun dans le groupe placebo. Ces résultats semblent confirmés par une étude multicentrique montrant que chez des malades traités avec succès par des antibiotiques pour leur pouchite, la prise quotidienne de VSL#3 permettait le maintien de la rémission chez 85% d'entre eux alors que seulement 6% pour ceux prenant le placebo étaient encore en rémission à un an. Les mécanismes impliqués sont encore mal connus et restent complexes.(103)

L'apport de probiotiques qui permettrait de corriger la dysbiose observée lors des maladies inflammatoires apparait comme une stratégie prometteuse comme traitement adjuvant pour en diminuer certains symptômes inflammatoires. Cependant les études menés ne permettent pas encore de conclure à un effet bénéfique des probiotiques dans le maintien en rémission de la maladie de Crohn, les études étant encore trop inégales.

Concernant la RCH et la pochite, malgré des résultats plutôt positifs, on ne peut aujourd'hui recommander l'usage des probiotiques.

3.5.1.11 Cancer colorectal

On sait que certaines activités bactériennes sont néfastes car responsables de la formation de composés toxiques. La flore bactérienne joue un rôle dans le métabolisme des agents cancérigènes et dans la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, promoteurs de la cancérogénèse intestinale. (104)

Un ensemble d'études ont donc testé sur des sujets sains l'effet de bactéries lactiques sur ces activités enzymatiques et leurs métabolites : β -glucuronidase, nitroréductase, azoréductase, 7α -déshydroxylase, nitrate réductase et β -glucosidase.

La consommation de laits fermentés va être susceptible de réduire ces activités, en fonction de la souche. En effet, la consommation de lait fermenté entraîne une diminution des concentrations fécales des enzymes. La plupart des études prenaient en compte un faible nombre de sujets et en bonne santé. Il est donc nécessaire d'y inclure des sujets atteints d'un cancer ou porteurs d'adénomes.

Etudes

C'est le modèle expérimental chez le rat qui a été le plus utilisé avec l'utilisation de cancérogènes indirects qui engendrent à court terme des foyers de cryptes aberrantes (marqueurs pré-néoplasiques) et à plus long terme des tumeurs.(105)

Un projet de recherche financé par la communauté européenne, initié en 2000, l'étude SYNCAN a testé un symbiotique : un oligofructose (inuline) associé à deux

souches de probiotiques sur des patients à risque de développer un cancer du côlon.

L'étude porte sur un groupe de personnes polypectomisées à haut risque de cancer du colon et un groupe volontaire après résection curative de cancer du colon.

Les résultats suggèrent qu'une préparation symbiotique peut diminuer l'expression des biomarqueurs pour le cancer colorectal.(55,58) En effet, on définit ces marqueurs biologiques tumoraux qui vont influencer la prise en charge thérapeutique par leur valeur pronostique et prédictive sur la maladie. On retrouve l'IMS (MicroSatellite Instability) et la voie de l'instabilité chromosomique avec CIN qui sont les deux voies principales de la cancérogénèse colique.(106)

Ce sont les produits de fermentation de l'oligosaccharide qui vont inhiber la croissance des cellules tumorales du colon, notamment le butyrate et le propionate.(107)

3.5.1.12 Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le prématuré

Chez les enfants nés prématurés, on observe un retard de colonisation de certaines bactéries et une moins bonne colonisation d'autres. La flore aérobie s'implante rapidement (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries) alors que celle anaérobie (bifidobactéries, *Bacteroides*) est retardée. Cette colonisation modifiée peut être responsable de pathologies digestives telle que l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Cette absence de flore avec son activité barrière favorise alors l'implantation de bactéries pathogènes, facteur de risque de translocation bactérienne à point de départ digestif. En même temps, on a une absence de flore anaérobie qui participe à la stimulation du système immunitaire et donc à la production des IgA et IgG

Etudes

Des études sur l'utilisation des probiotiques dans l'alimentation du prématuré se sont intéressés à l'incidence de survenue d'ECUN.

En 2010, un rapport d'évaluation réalisé par l'UETMIS (Unité d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé) sur l'usage des probiotiques à l'hôpital a entrepris une revue de littérature.

L'ensemble des résultats analysés semble montrer que l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés avec un faible poids de naissance est associée à un risque plus faible de développer une ECNU. Cependant seulement quatre des onze études ont mis en évidence une différence significative. Les données recueillies ne permettent pas d'établir une pratique en matière d'utilisation des probiotiques dans les unités de soins intensifs en néonatalogie. Les souches utilisées diffèrent d'une étude à l'autre et les données ne permettent pas d'en déduire une relation dose-réponse.

Concernant les probiotiques pour la prévention des septicémies, il n'y a pas d'amélioration significative. Quatre études ont rapporté une incidence de septicémies plus élevée dans le groupe qui a reçu des probiotiques. Ces résultats soulèvent la question de la sécurité de l'usage des probiotiques chez une population particulièrement fragile.(108)

Concernant l'usage des probiotiques dans les pathologies intestinales, le nombre d'études s'est considérablement développé ces dernières années. Les scientifiques ont compris l'importance du microbiote pour la santé humaine et l'intérêt de l'usage des probiotiques. Certaines souches ont déjà fait preuve de leur efficacité avec le recul.

3.5.2 Allergie

3.5.2.1 Présentation de la réaction allergique

L'allergie est une réponse anormale et exacerbée à un composant appelé allergène (poussières, acariens, poils d'animaux, pollens, aliments, etc.), impliquant des mécanismes immunologiques de type IgE dépendant. L'OMS considère l'allergie comme étant la quatrième maladie mondiale en termes de morbidité après le cancer, les maladies cardiovasculaires et le Sida. (109)

La réaction allergique inflammatoire intervient dans un certain nombre de pathologies telles que la rhinite allergique, la dermatite atopique, les allergies alimentaires et l'asthme. L'asthme notamment reste une cause majeure de morbidité dans les pays industrialisés. Ces réactions allergiques sont dues à une réponse immune amplifiée causée par un allergène qui va se caractériser par une production d'IgE spécifique de l'allergène, associée à un mécanisme inflammatoire.(110)

L' « hypothèse hygiéniste » met en avant l'influence de la flore intestinale sur le développement d'allergies. Plusieurs études épidémiologiques semblent montrer que la survenues d'infections chez les jeunes enfants, une fratrie nombreuse et la fréquentation de crèches sont susceptibles de diminuer le risque allergique.(111) En effet, les infections précoces, en faisant pencher la balance ver le profil Th1, ont un effet protecteur envers l'atopie.

Au contraire, l'antibiothérapie dans la 1^{ère} enfance, accompagnée de l'amélioration des conditions globales d'hygiène favorisent la survenue d'allergies en modifiant la flore intestinale.(52)

➤ Mécanisme de la réaction allergique

Les réactions allergiques correspondent à une hypersensibilité dite de type I qui se compose en 2 phases:

- Un contact avec un allergène va entrainer la production d'IgE par les lymphocytes B, transformés en plasmocytes, qui vont se fixer sur les mastocytes (dans les tissus) et les basophiles (forme circulante) via un récepteur de forte affinité. Lors de ce premier contact avec un allergène, il n'y a pas de réaction proprement dite, il s'agit d'une phase de sensibilisation.
- En parallèle, la « mémoire » de ce premier contact avec l'allergène sera gardée grace aux lymphocytes T « mémoires ». Cette phase est muette, c'est-à-dire qu'aucun symptôme ne se fait sentir chez l'individu
- Lors d'un second contact avec ce même allergène, celui-ci va se fixer sur les IgE déjà fixées aux mastocytes et induire une cascade de réactions induisant leur dégranulation. Les vésicules libérées contiennent notamment de l'histamine qui joue un rôle clé dans l'allergie. On observe une exagération du phénomène au fur et à mesure.(110)

Les allergènes qui sont la cause de l'hypersensibilité sont des substances qui ne sont pas immunogènes dans la population normale : elles sont tolérées chez les sujets normaux.

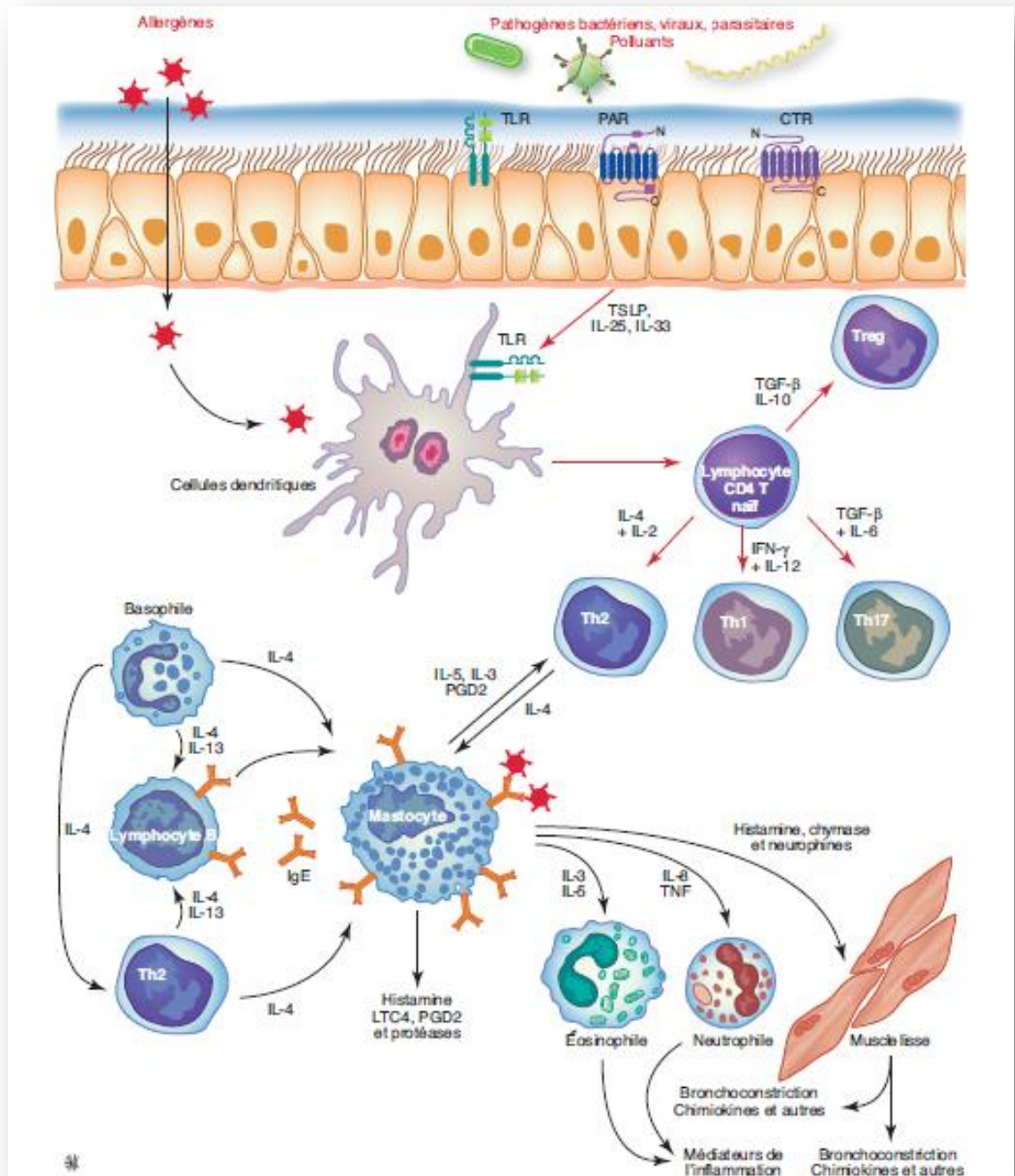


Figure 17: Mécanisme allergique de l'asthme (112)

Les facteurs génétiques et environnementaux sont indissociables. On parle de « terrain atopique ». En effet, le risque allergique passe de 10 à 30% quand l'un des parents est allergique, une chance sur deux lorsque les deux parents le sont. Cela associé aux facteurs environnementaux : la pollution, le tabagisme, le régime alimentaire, la sédentarité, l'allaitement.

On a déjà évoqué auparavant les différentes réponses du système immunitaire avec

le phénomène de tolérance orale qui permet d'empêcher la réaction allergique lors de l'ingestion de protéines alimentaires. A cela s'ajoute la production d'IgA de type sécrétoire au niveau des muqueuses qui empêche la pénétration de microorganismes et macromolécules dans le compartiment systémique. Ces 2 mécanismes permettent le maintien de l'intégrité intestinale.

Chez le nouveau-né, le système immunitaire est totalement immature car il n'y a pas encore de tolérance orale, peu d'IgA produits et une perméabilité accrue aux macromolécules et allergènes. En effet pendant la grossesse, le profil est orienté vers une réponse immunitaire humorale type Th2 pour éviter le rejet du fœtus. Il naît donc avec un profil Th2, c'est-à-dire notamment la voie des allergies, ce qui implique le passage au profil Th1 après la naissance. Il apparaît évident que la flore intestinale est un élément capital pour la maturation du système immunitaire.(113)

Certaines bactéries lactiques peuvent promouvoir la polarisation de la réponse vers un profil de cellules Th1, qui va donc supprimer la réponse Th2 et limiter les réactions allergiques. Il a été observé que, in vitro, des bactéries lactiques inhibent la production des cytokines de la voie Th2 (IL-4 et IL-5). Aussi des cellules dendritiques de patient allergiques aux acariens, stimulés in vitro par des bactéries lactiques en présence de l'allergène ont montré une production d'IL-10 et d'IL-12. On a donc une régulation des cellules T naïves ou mémoires, orientant vers un profil Th1.

Beaucoup de travaux montrent la capacité des probiotiques à stimuler une réponse de type Th1 dans le but de sélectionner des souches à potentiel anti-allergique. On pourrait aussi envisager que des souches soient capable d'induire une réponse régulatrice (voir Treg, IL-10) pour prévenir l'allergie.

Des travaux basés sur l'utilisation d'un modèle murin d'allergie aux protéines de lait de vache ont montré que l'administration de *L. paracasei* NCC2461 pouvait induire un état de tolérance orale et la stimulation de cellules T régulatrices, en permettant l'hydrolyse de la β -lactoglobuline et la libération de peptides immunosuppresseurs capables de stimuler la production d'IL-10.(52)

On peut se demander quels facteurs modifiant le microbiote sont en cause dans l'allergie.

De nombreux facteurs vont modifier la colonisation bactérienne du nouveau-né comme la nutrition et les conditions d'hygiène. Ainsi il a été démontré que l'exposition du nouveau-né à un environnement riche en micro-organismes entraînait une augmentation de la diversité de son microbiote, associé à un moindre risque de développer des allergies.

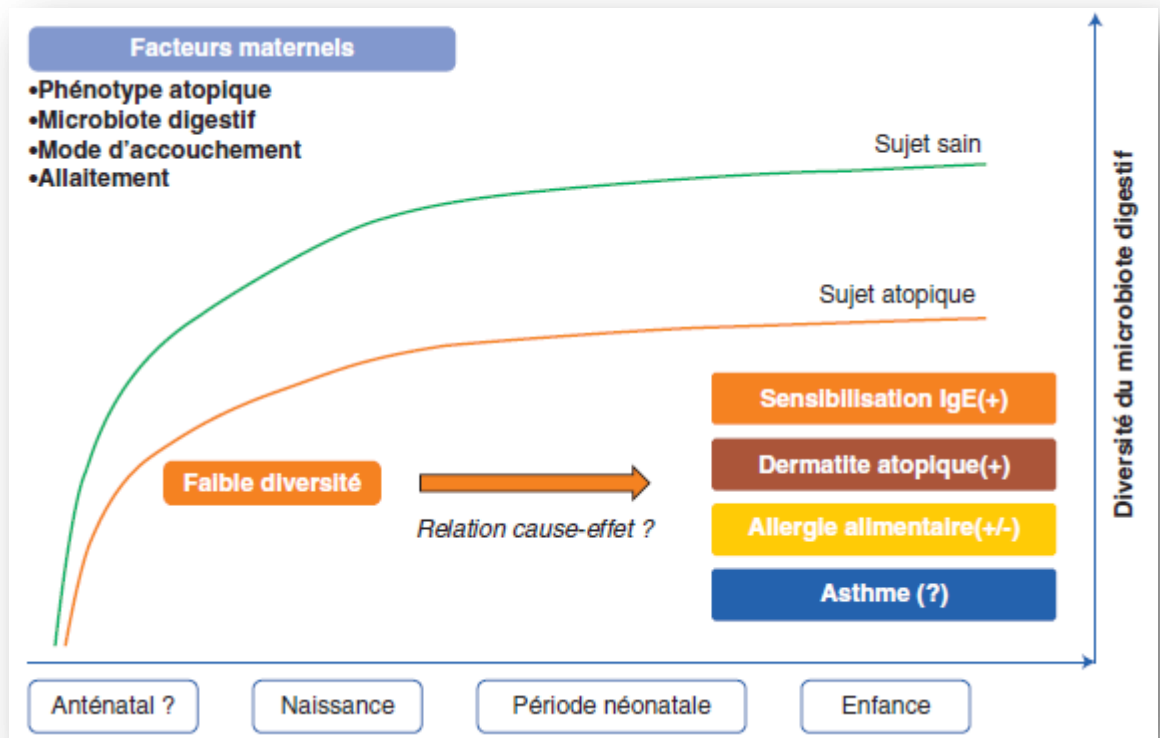


Figure 18 : Influence des facteurs maternels sur la diversité du microbiote digestif des enfants non atopiques et atopiques.(114)

✚ Etudes

Dans une étude prospective, Björkstén *et al.* ont comparé la flore d'enfants estoniens, pays à faible prévalence d'allergie, et des enfants suédois, pays à forte prévalence allergique. A l'âge de 2 ans, la colonisation par les lactobacilles et la flore anaérobie était à plus faible niveau chez les enfants allergiques, alors que les micro-organismes aérobies étaient à plus haut niveau.(113)

Un autre facteur concernant l'appauvrissement du contenu en fibres alimentaires notamment chez les occidentaux diminue la diversité microbienne. En effet, les microorganismes se nourrissent de fibres alimentaires et produisent des acides gras à chaînes courtes qui exercent des effets anti-inflammatoires.

Des expériences ont été faites sur des souris axéniques (sans microbiote) où l'on observe une exacerbation de l'asthme induit par des allergènes. De plus cette exacerbation disparaît dès que l'on réintroduit un microbiote dans leurs intestins.

Dans une étude finlandaise, une administration de *Lactobacillus GG* à des nourrissons présentant un eczéma atopique ou une allergie au lait de vache a mis en évidence une amélioration clinique de l'eczéma associée à une diminution des marqueurs de l'inflammation (TNF α et α 1 antitrypsine).

On suppose qu'une supplémentation en *Lactobacillus GG* ou *Bifidobacterium* lors du sevrage du nourrisson conduit à une amélioration des symptômes. En effet, une implantation plus précoce des souches retrouvées dès la naissance pourrait avoir un effet favorable sur les enfants à risque atopique.(113)

Dans un essai contrôlé contre placebo, Kalliomäki *et al* ont administré *Lactobacillus GG* à des femmes avant leur accouchement. Pour être incluses dans l'étude, les femmes devaient avoir au moins un cas d'atopie dans leur famille au 1^{er} degré. Elles ont consommé tous les jours pendant les 2 à 4 semaines précédant la date présumée d'accouchement une dose de 10^{10} probiotique ou le placebo. On a continué à donner le probiotique à la mère jusqu'aux 6 mois de l'enfant après l'accouchement si la mère allaitait ou directement à l'enfant en cas d'allaitement artificiel.

Le nombre d'enfants présentant un eczéma à 24 mois a été plus faible dans le groupe probiotique (15/64 soit 23%) que dans le groupe placebo (31/64 soit 46%).

Les études restent encore à confirmer sur l'usage des probiotiques dans la prévention du risque allergique, notamment chez l'enfant. Les mécanismes responsables des bénéfices cliniques liés à l'administration des probiotiques sont encore à étudier.(113)

3.5.2.2 La dermatite atopique

Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique très fréquente et multifactorielle qui touche 10 à 20 % des enfants. C'est un eczéma atopique qui entraîne une réaction inflammatoire prurigineuse. Elle est due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux.

L'anomalie génétique la mieux caractérisée est le déficit en filaggrine, du a des mutations homozygotes ou hétérozygotes du gène correspondant. Ces mutations sont présentes chez au moins 30% des patients atteints de DA. Avec ces autres anomalies génétiques de la peau, cela va permettre la pénétration intra- et/ou transépidermique de différents facteurs de l'environnement d'origine chimique, allergique, infectieux ou climatique. Les kératinocytes sont les acteurs principaux de la cascade inflammatoire et immunologiques.(115) Le grattage de la peau aggrave le processus inflammatoire en provoquant des dommages kératinocytaires.

Des anomalies fonctionnelles de l'immunité adaptative, notamment au niveau des récepteurs Toll-like, contribuent à initier le processus inflammatoire.

L'influence du microbiote sur la DA peut se faire à 2 niveaux : le microbiote intestinal joue un rôle majeur probable dans le développement précoce de l'immunité et l'apparition de manifestations allergiques ; ainsi, une dysbiose du microbiote intestinal peut favoriser la survenue de manifestations atopiques. De plus le microbiote cutané est perturbé au cours de la DA ce qui participe aux manifestations inflammatoires cutanées. La DA est un état de dysbiose.

Chez l'homme, la majorité des études a montré qu'il existe des différences entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque atopique et celui des nouveau-nés non à risque car il est souvent plus pauvre en bactéries de type *Lactobacillus* et bifidobactéries et colonisé par des bactéries de type *Clostridia*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

De même, des travaux ont montré qu'il existe des anomalies du microbiote cutané au cours de la DA avec perte de la diversité microbienne de la peau et prédominance des staphylocoques avec *S. aureus* notamment.

On sait depuis longtemps que *S. aureus* est présent sur la peau de plus de 90% des patients porteurs de la DA. On peut expliquer en partie cette présence par un déficit en peptides antimicrobiens dû à l'IL-4 et à l'IL-13, capables d'inhiber l'expression du gène HBD-2. Cette colonisation bactérienne expose au risque de surinfection, mais *S. aureus* joue aussi un rôle très important dans les poussées inflammatoires de DA.

On a émis l'hypothèse que les toxines secrétées par *S. aureus* jouent un rôle d'antigènes déclenchant ainsi ou aggravant la réponse immunologique et

inflammatoire. Ceci expliquerait aussi l'augmentation de la résistance aux dermocorticoïdes. Les modifications du microbiote sont particulièrement importantes sur les sites de prédilection de la DA (plis des coudes, creux poplités). Au cours des poussées, cette perte de la diversité et la prédominance de *S. aureus* s'aggrave encore et est corrélée à la sévérité.

Maintenant qu'on connaît le rôle du microbiote dans la DA, on va s'intéresser à l'action des probiotiques chez les personnes atopiques. De nombreux essais cliniques ont été conduits dans le but de confirmer une action préventive sur le développement de diverses manifestations atopiques ou montrer un effet thérapeutique sur les poussées et la sévérité de la DA. Plusieurs méta-analyses permettent d'établir que les probiotiques ont plutôt un effet préventif sur le développement de la DA.(114,115)

Etudes

Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle a étudié l'intérêt de la prise de probiotiques pendant la grossesse et après l'accouchement dans la prévention de la DA chez des enfants à risque d'atopie. Cent cinquante-neuf mères de famille atopique (au moins un membre direct atteint) ont reçu après randomisation 10^9 UFC de *L. rhamnosus* ou un placebo 2 à 4 semaines avant l'accouchement. Après la naissance, le traitement était poursuivi chez l'enfant pendant 6 mois per os ou via l'allaitement. Les enfants étaient évalués cliniquement à 3,6,9,12 et 24 mois. Des dosages d'IgE et des prick-tests étaient réalisés à différents temps. Les enfants atteints de DA a été reconvoqués à 4 ans. A 2 ans le nombre d'enfants ayant développé une DA est 2 fois plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe traitement. Ce résultat était maintenu à 4 ans. Cet effet protecteur était indépendant du mode d'administration du probiotique. Grâce à d'autres études, on a réussi à montrer qu'il y a un intérêt à donner du *L. rhamnosus* un mois avant l'accouchement et 6 mois après la naissance chez des enfants à risque d'atopie pour prévenir la survenue de DA. La dose et le mécanisme d'action restent encore à élucider.

Maintenant, il reste à savoir si les probiotiques permettent de prévenir l'apparition de poussées chez des enfants atteints de DA. Deux études randomisées, contrôlées, en double aveugle de la même équipe ont été réalisées.

Isolauri et al. ont étudié chez 27 enfants atteints de DA, l'intérêt sur l'évolution de la DA de la supplémentation du lait de vache hydrolysé par du *Bifidobacterium lactis* ou *Lactobacillus rhamnosus* pendant 2 mois. A 2 mois il semblait y avoir une diminution significative du SCORAD dans les groupes sous probiotiques qui disparaissait à 6 mois, ainsi qu'une diminution du taux sérique de CD4 et TGF- β 1.(116)

Chez les enfants à risque allergique, la présence de TGF- β dans le colostrum stimulerait la production d'IgG et d'IgA et inhiberait celle d'IgE. La concentration de TGF- β dans le lait des mères atopiques est inférieure à celle du lait des mères non atopiques. Dans une étude randomisée, la concentration de TGF- β dans le lait des femmes ayant reçu pendant la grossesse et l'allaitement un probiotique *Lactobacillus GG* était significativement supérieure à celle du lait des femmes ayant reçu un placebo. Le risque d'eczéma à 2 ans était de 15% chez les enfants dont les mères avaient reçus le probiotique contre 47% avec le placebo. Ce probiotique agirait en partie par une production accrue de TGF- β dans le lait. (111)

Une autre étude de Kirjavainen et al. n'a pas été exploitable du fait de la survenue de troubles digestifs qui a obligé la levée du double aveugle et l'exclusion de patients. Au final peu d'études ont étudié l'intérêt des probiotiques dans le traitement de la DA. Le problème étant l'interprétation des résultats. (116)

L'utilisation de probiotiques pour réguler les réponses immunitaires deviennent aujourd'hui une stratégie pour le développement de thérapie anti-allergique. Il faut cependant des recherches plus poussées pour mieux comprendre les mécanismes d'action.(110)

3.5.3 En gynécologie

Comme au niveau intestinal, on retrouve au niveau de la flore vaginale une diversité des microorganismes ainsi qu'une évolution en fonction de l'âge. Cette flore est sous dépendance de l'imprégnation œstrogénique tout au long de la vie ce qui explique ses variations. Cette flore joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse vis-à-vis d'infections.

La flore microbienne normale constitue la première ligne de défense contre les infections. L'écologie vaginale d'une femme saine va varier en fonction des différents stades de la vie vaginale. On y retrouve des bactéries dominantes avec les lactobacilles (avec la genre *Lactobacillus* spp) appelées aussi bacilles de Döderlein.(117) On retrouve notamment *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L.jensenii*. Elles forment un biofilm tapissant la muqueuse vaginale et protègent contre l'agression des microorganismes.(118)

Ces bactéries vont assurer un équilibre notamment grâce à une acidification du milieu, le pH vaginal étant compris entre 3,8 et 4,5. C'est grâce à ce pH qu'on inhibe la multiplication de la plupart des microorganismes pathogènes. Elles vont utiliser le glycogène pour la formation d'acide lactique. De plus, le peroxyde d'hydrogène sécrété par les lactobacilles peut exercer un effet inhibiteur sur *Gardnerella vaginalis* et les *Nesseria* par un effet oxydatif de la molécule ou par ses métabolites. Les bactériocines sont aussi un autre moyen de défense par un effet antimicrobien à spectre d'action restreint. Elles se fixent sur un récepteur spécifique du pathogène cible par formation de pores à travers la membrane cytoplasmique.

Les autres espèces retrouvées sont plutôt de type anaérobie : *Prevotella bivia*, *Prevotella* spp, *Bacteroides* spp, *Eubacterium* spp. On a aussi isolé au sein de la flore normale des entérobactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dans des proportions infimes.

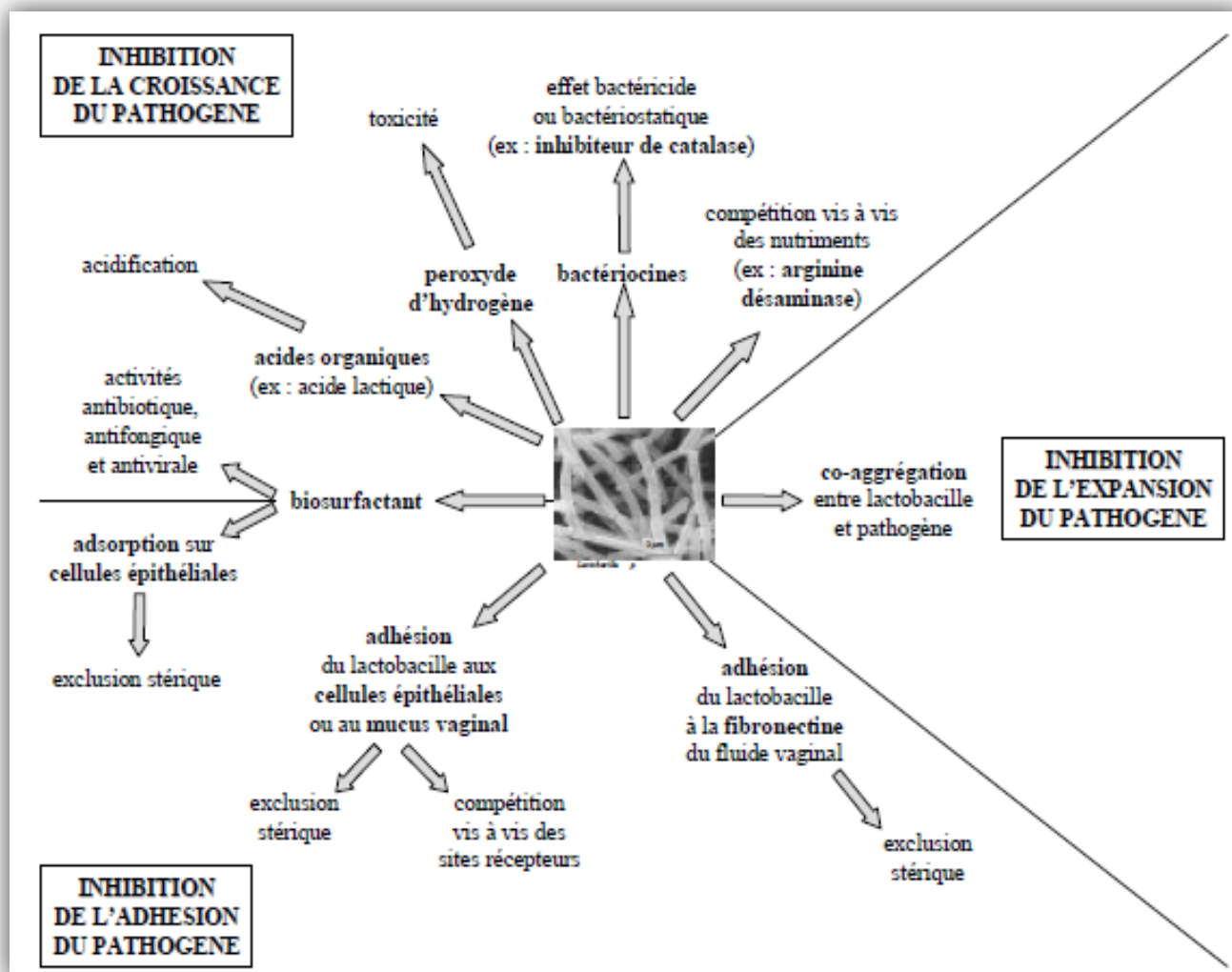


Figure 19: Effet des lactobacilles vaginaux sur les microorganismes pathogènes (118)

Tout au long de la vie, la flore vaginale va subir de nombreuses modifications. Elle est formée dès la naissance avec une colonisation par les bactéries d'origines fécale et cutanée (*Escherichia* et staphylocoques). On peut retrouver des lactobacilles du fait de l'imprégnation œstrogénique venant de la mère durant les 6 premières semaines de vie. C'est à la puberté que l'on observera l'implantation progressive par une flore adulte (lactobacilles et bactéries anaérobies). Cet écosystème fragile peut être perturbé par les menstruations, l'accouchement et les rapports sexuels. C'est à la ménopause que s'installe une atrophie vaginale en l'absence de substituts œstrogéniques.

Les infections vaginales peuvent être définies en 2 termes : les vaginites bactériennes qui sont des infections liées à un pathogène étranger mais parfois lié à la flore locale et les vaginoses qui sont dues à un déséquilibre de la flore

normale avec des bactéries majoritaires issues de la flore normale. Cela se manifeste cliniquement par des brûlures vulvo-vaginales avec leucorrhées jaune verdâtres plus ou moins purulentes pour les vaginites et une abondance de sécrétions malodorantes pour les vaginoses.

Dans la majorité des cas, le recours à des traitements anti-infectieux par voie systémique n'est pas préconisé. Certaines vaginites, comme les chlamydioses, nécessitent cependant un traitement antibiotique. La vaginose chez la femme enceinte est associée à un risque accru d'accouchement prématuré. (117)

Beaucoup de médicaments ou dispositifs locaux vont venir modifier la flore normale en la déséquilibrant. Notamment les antibiotiques auxquels les lactobacilles sont très sensibles. Il faut donc, par l'apport de probiotiques restaurer l'écosystème vaginal. L'idéal est d'associer plusieurs souches de lactobacilles à fort pouvoir adhérent.

Etudes

Une équipe italienne a réussi à montrer que la souche *L. brevis* permettait une normalisation de la flore de patientes souffrant de vaginoses.(118)

Des résultats encourageants avec les souches de *Lactobacillus rhamnosus* et de *L. reuteri* ont été obtenus dans la prévention des récurrences de vaginoses.

Une autre étude versus placebo avec *L. gasseri* et *L. rhamnosus* à raison de 10 jours par mois pendant 3 mois après les règles ont montré un allongement du délai de récurrence dans le groupe traité contre placebo.

3.5.3.1 Cas d'une mycose vaginale : la candidose vulvovaginale.

La candidose vulvovaginale (CVV) est une infection mycosique très répandue qui affecte une large proportion de femmes. Son agent pathogène est principalement *Candida albicans*, levure commensale de la muqueuse vaginale. Elle est caractérisée par un prurit vulvaire et des leucorrhées blanchâtres. On observe aussi une candidose vulvovaginale récidivante qui se caractérise par la survenue de quatre épisodes par an ou plus.

Elle peut être soit idiopathique ou secondaire à l'exposition de certains facteurs de risque. Les facteurs prédisposant sont variables comme les œstrogènes, le diabète, le VIH, la génétique, la contraception.

Une CVV survient fréquemment suite à une antibiothérapie locale ou systémique. En éliminant la flore bactérienne protectrice de la muqueuse vaginale, cela permet la croissance du *Candida*. Les probiotiques vont surtout avoir une action préventive de la CVV récidivante. (119)

L'étude Candiflore est une étude observationnelle longitudinale nationale menée en pratique médicale réelle. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement préventif par un probiotique par voie vaginale (Gynophilus®) en comparant le nombre de récurrences symptomatiques d'un groupe traité à celui non traité. Il se trouve sous forme de gélules dosées à 350 mg de Lcr Regenerans avec 10^8 UFC/gélule.

Plusieurs études in vitro et in vivo ont démontré la capacité de la souche Lcr35® à s'implanter dans l'épithélium vaginal et à y rester durablement. Elle a une capacité d'acidification semblable aux lactobacilles endogènes ainsi que la capacité d'inhibition de croissance des germes pathogènes.

Les critères d'inclusion à l'étude : > 18 ans, au moins 4 récurrences de CVV par an dont 2 prouvées par un examen mycologique, épisode aigu avec au moins 2 signes locaux et 2 signes fonctionnelles. Gynophilus® était donné à raison de 2 gélules par jour pendant 7 jours puis 1 gélule par jour en entretien pendant 14 jours.

Les résultats : de 2009 à 2011, 514 patientes ont été suivies dont 409 femmes « analysables ». Chez les femmes traitées par Gynophilus®, les résultats sont en faveur du traitement préventif d'une part par le nombre de récurrences et d'autre part par l'amélioration de la qualité de vie. En résumé, l'administration de Lcr35® par voie vaginale est bien tolérée par les patientes et permet de diminuer le nombre et la fréquence des récurrences des candidoses, en améliorant la qualité de vie. Ce traitement apparaît comme un traitement adjuvant pour les personnes répondant mal aux antifongiques ou intolérantes aux cures répétées.

De façon générale, la plupart des essais cliniques analysés dans une revue systématique de 2006 présentaient des problèmes de méthodologie ne permettant pas d'établir des conclusions définitives. Elles portent souvent sur un effectif trop petit ou ne présentent pas de groupes contrôles. (120)

3.5.4 Le microbiote urinaire

Les infections des voies urinaires sont parmi les infections bactériennes les plus courantes chez la femme. Cela correspond à la prolifération anormale d'un microorganisme pathogène dans la vessie accompagné d'une inflammation. Le germe principalement en cause est *E. coli* uropathogène. C'est une bactérie qui est naturellement présent dans la flore fécale et qui colonise la flore vaginale et l'urètre. Les lactobacilles pourraient prévenir la colonisation d'*E. coli*.

Pour lutter contre les infections urinaires. Il en ressort des études de l'intérêt de certaines souches comme *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* pour la prévention et le traitement des infections urinaires récidivantes.(78) Il a été démontré que l'administration intravaginale de *Lactobacillus crispatus* diminue le risque de récurrences d'infections urinaires en parallèle avec une colonisation vaginale par cette souche.(55)

Les urines sont depuis toujours considérées comme stériles au sein de la vessie. Cependant des études récentes ont prouvé l'existence d'un microbiote urinaire en métagénomique et en culture. En pédiatrie, une étude a été réalisée sur le microbiote urinaire par des techniques métagénomiques sur des échantillons de premier jet recueilli après désinfection périnéale urinaire chez des personnes présentant des pathologies rénales. Les échantillons ont été cultivés et analysés par spectrométrie de masse puis séquençage de l'ADN.(121)

Cependant à l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations officielles établies sur l'usage des probiotiques dans les infections urogénitale, dues au faible nombre d'études sur le sujet.

3.5.5 Probiotiques et obésité

Dans sa définition, l'obésité est considérée comme un excès de masse grasse qui a pour conséquence sur la santé des complications néfastes. L'obésité est définie par un IMC supérieur à 30 kg/m² et sa forme abdominale par un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme. Sa prévalence a fortement augmenté dans la seconde moitié du XX^e siècle dans les pays développés et ceux en voie de développement. Les complications sont nombreuses avec des maladies associées : diabète de type 2, cardiopathies

ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, dyslipidémies, etc... C'est un problème majeur de santé publique. D'après les chiffres de l'OMS, la prévalence de l'obésité a doublé dans le monde entre 1980 et 2008.(122) En 2014, l'obésité a atteint les proportions d'une épidémie mondiale avec ses 2,8 millions de personnes qui décèdent chaque année du fait de leur surpoids ou obésité.(123)

L'obésité est associée à une dérégulation du bilan énergétique en lien avec des interactions entre la biologie et le mode de vie. Il existe des perturbations tissulaires avec des altérations métaboliques et immuno-inflammatoires des tissus comme le tissu adipeux, le foie, le cerveau et notamment l'intestin. Longtemps, le rôle du microbiote intestinal dans l'obésité n'a pas été étudié. Les interactions entre le microbiote, l'intestin et l'organisme sont nombreuses. Le microbiote est modulé par de nombreux facteurs de l'environnement mais aussi par les caractéristiques alimentaires.

Ce rôle a été découvert lors de transfert de selles. Ce protocole consiste à transférer la matière fécale d'un animal obèse à une souris axénique (dépourvue de microbiote). Ces expériences ont permis de démontrer la capacité du microbiote d'obèses à induire rapidement une obésité chez l'hôte en favorisant l'absorption d'énergie plus efficace et en modulant les gènes impliqués dans le stockage énergétique, accompagné d'une résistance à l'insuline et des taux élevés de leptine et glucose circulant. Cependant cette transmission est dépendante de l'alimentation de l'hôte. Le microbiote est capable de dégrader les polysaccharides non assimilables en monosaccharides absorbables, conduisant à une augmentation de la lipogenèse hépatique chez l'hôte. (51)

On sait aussi qu'il y a une composante génétique dans la transmission de l'obésité dans une famille. Grâce aux progrès des méthodes de séquençage du génome, on a découvert des formes rares à début précoce impliquant des gènes du système nerveux central contrôlant la prise alimentaire et la dépense d'énergie. Cependant, concernant les obésités « communes », on a identifié des centaines de polymorphismes dont les effets sont faibles sur les phénotypes liés à l'obésité.

L'obésité est considérée comme une dysbiose intestinale.(50) L'intestin de chaque individu est composé d'un microbiome avec des différences de proportion et de

répartition de chaque espèce. Ce phénomène peut expliquer l'effet variable des probiotiques. En général, les personnes obèses sont caractérisées par une réduction de la diversité bactérienne avec une proportion augmentée en Firmicutes et diminuée en Bacteroidetes comparé aux sujets minces. Il faut rappeler que le microbiote intestinal présente une composition dynamique tout au long de la vie.

Les probiotiques pourraient être efficaces pour prévenir le développement des maladies métaboliques. Toutefois leur utilisation chez les humains et animaux reste controversée pour le traitement des maladies métaboliques. On sait que le conditionnement du microbiote intestinal par les probiotiques influe sur le développement des maladies métaboliques chez le jeune adulte et pourrait expliquer l'apparition récente de ces maladies au cours de l'adolescence. Cependant la majorité des obèses développe la maladie à l'âge adulte et pour la plupart du temps en réponse à une mauvaise alimentation (riche en graisses et pauvre en fibres).(124)

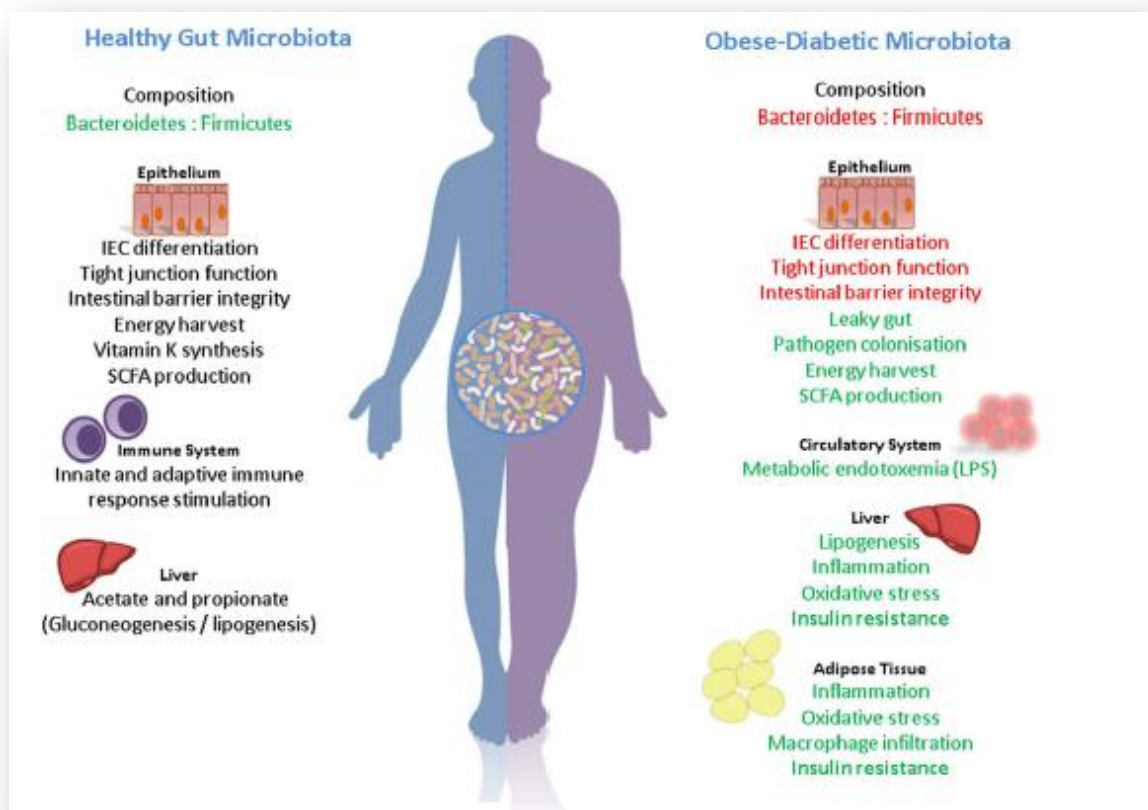


Figure 20: Différence entre un microbiote intestinal en bonne santé et le microbiote d'un obèse (125)

Les bifidobactéries ont montré leur effet bénéfique lors d'un régime alimentaire riche en graisses sur des souris, principalement par une augmentation de la fonction de la barrière intestinale conduisant à une translocation bactérienne réduite. De même, les

probiotiques contenant des souches de *Lactobacillus* a prouvé son efficacité sur des modèles animaux, pour réduire la masse grasse corporelle et améliorer le profil lipidique.

Une méta-analyse basé sur 17 essais cliniques randomisés chez l'homme 51 études sur des animaux de ferme et 14 modèles expérimentaux ont souligné l'effet souche dépendant de *Lactobacillus* contenus dans des probiotiques. On a découvert que *L. acidophilus* entraîne un gain de poids. Inversement, *L. plantarum* et *L. gasseri* sont associés à une perte de poids chez l'homme et l'animal.(51)

3.5.6 La flore impliquée dans le diabète

Le diabète de type 1 est une maladie chronique causée par une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices, nommées cellules β des îlots de Langerhans. La présence d'anticorps circulants permet de prédire la survenue d'un diabète avant l'élévation de la glycémie dans les populations à risques. L'élément déclencheur du diabète de type 1 n'a pas encore été totalement identifié, mais des études sur l'homme et des modèles animaux suggèrent qu'en plus de facteurs génétiques et environnementaux, le microbiote pourrait être un acteur clé dans les mécanismes de la maladie.

Des études récentes suggèrent que des modifications dans la composition du microbiote intestinal peuvent être liées au développement du diabète de type 1.(126)

Chez l'homme, une augmentation en Bacteroidetes et un appauvrissement en *Lactobacillus* ont été rapportés au moment du diagnostic de diabète et chez des enfants à fort risque de diabète de type 1 (présence d'auto-anticorps). L'identification de modifications bactériennes du microbiote intestinal, impliquées dans les stades précoces du développement de la maladie pourrait conduire à des traitements probiotiques préventifs de la maladie(127)

3.5.7 Application en psychiatrie

Les troubles de l'humeur (trouble dépressif majeur, unipolaire ou bipolaire) et les troubles psychotiques apparaissent parmi les 3 premières maladies du système nerveux central qui représentent les coûts directs et indirects les plus importants dans le monde. L'efficacité des traitements actuels est encore à améliorer au niveau de la réponse individuel. La partie manquante qui permet de comprendre la variabilité de la réponse individuelle, en termes d'efficacité et de tolérance pourrait venir de l'influence du microbiote sur le développement du système nerveux central.

Une revue a rassemblé et résumé l'ensemble des données disponibles chez l'homme sur le lien entre microbiote et système nerveux central.

- L'autisme.

L'idée de traiter les maladies psychiatriques par les probiotiques n'est pas nouvelle. En 1910, le Dr George Porter Philips note qu'une gélatine contenant des bactéries vivantes améliore les symptômes d'adultes souffrant de mélancolie. La preuve de l'efficacité de probiotiques dans les pathologies psychiatrique reste controversée.

Etude

Un traitement par *Lactobacillus casei* pendant deux mois a montré une amélioration significative de l'anxiété et des symptômes dépressifs chez 39 patients souffrant d'un syndrome de fatigue chronique.

L'administration de *L. helveticus* et *B. longum* améliore les niveaux d'anxiété et d'humeur chez les individus sains.

Cependant il existe des études contradictoires. Une étude sur *L. casei* n'a pas montré d'efficacité dans l'amélioration de l'anxiété et de l'humeur chez 132 adultes sains et a été associé à des effets négatifs sur la mémoire de rappel.

Les personnes incluses avaient en moyenne un niveau relativement élevé d'humeur à l'inclusion et il a été supposé que l'effet était d'autant plus important que le niveau d'humeur de base était bas.(128)

Les probiotiques pourraient constituer un traitement d'intérêt pour les troubles psychiatriques dans lesquels une augmentation de la perméabilité intestinale a été

rapportée.(54) Le rapport bénéfice/risque de l'administration de probiotiques est en faveur de leur utilisation. Selon un rapport récent de L'Evidence-based Southern California Practice Center s'intéressant à 622 études montrait que la prise de probiotiques ne s'accompagnait pas d'effets secondaires notables à court et moyen terme. Les effets à long terme, notamment les effets sur le poids restent toutefois inconnus.(128)

3.5.8 Effet adjuvant des probiotiques lors de la vaccination

Les différentes stratégies pour augmenter l'efficacité d'un vaccin grâce aux probiotiques est de les utiliser comme adjuvant ou comme probiotiques recombinants exprimant un antigène vaccinal.

- L'effet adjuvant

Des études chez la souris ont montré que l'administration par voie orale de souches bien définies de probiotiques augmentait significativement la réponse vaccinale, ce qui suggère un effet adjuvant. Chez le nourrisson vacciné par voie orale contre le rotavirus, une administration concomitante de *L. rhamnosus* GG (5×10^{10} UFC) a conduit à une meilleure efficacité du vaccin.

On a observé une réponse améliorée lors d'une vaccination anti-poliovirus chez des enfants recevant une formule lactée fermentée par *B. breve* C50 et *S. thermophilus* 065. Chez l'adulte, le taux d'anticorps anti-poliovirus obtenus lors d'un rappel vaccinal, ont été plus élevés en présence d'une supplémentation de 5 semaines par *L. rhamnosus* GG ou par *L. acidophilus* CRL431.

Cet effet pourrait s'expliquer par une stimulation de la réaction immunitaire avec une production plus efficace d'anticorps.

- Probiotiques véhicules d'antigènes vaccinaux

Les probiotiques sont un modèle intéressant pour transmettre une information antigénique lors de vaccinations muqueuses et elles peuvent parfois stimuler la réponse aux antigènes délivrés par voie systémique. Une meilleure immunogénicité des antigènes est obtenue lorsque cet antigène est présenté au système immunitaire en association avec des bactéries, ce qui suggère que la production d'antigènes recombinants par une bactérie probiotique pourrait être intéressante pour stimuler l'immunité.

Des vecteurs d'expression utilisés pour les bactéries lactiques ont été mis au point pour permettre l'expression différentielle d'antigènes tel que le fragment C de la toxine tétanique, des protéines de rotavirus.(33)

3.5.9 Au niveau ORL

Jusque récemment, les voies aériennes inférieures étaient considérées comme stériles mais grâce aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit, on a mis en évidence l'existence d'une flore au niveau pulmonaire.

Des échantillons du microbiome pulmonaire provenant de sujets sains comparés à ceux de fumeurs et d'autres atteints de BPCO ont été comparés. Les auteurs ont observés une diminution de la diversité bactérienne chez les sujets malades. Le microbiome pulmonaire est actuellement un domaine de recherche en pleine émergence avec de nombreuses études sur la comparaison entre sujets sains et sujets porteurs de maladies pulmonaires. Les genres bactériens qu'on y trouve en majorité sont *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* , *Porphyromonas* et *Veillonella*.(129)

Des études récentes ont montré des effets positifs de certains probiotiques sur le système respiratoire, notamment dans la prévention et la réduction de la sévérité des infections respiratoires grâce à une augmentation de sécrétion des IgA dans la muqueuse bronchique.

Certaines souches sont capables de diminuer le portage de bactéries pathogènes au niveau nasal et réduire la fréquence et la durée des infections respiratoires.(78)

3.5.10 Effets indésirables et contre-indications des probiotiques

Un des points importants concerne l'aspect sécuritaire de l'utilisation des probiotiques. On sait que l'utilisation très large de nombreuses souches probiotiques depuis plusieurs décennies est une preuve de l'innocuité de ces souches chez une grande majorité de la population.

Le genre *Bifidobacterium* est classé dans la catégorie des organismes dénués de pathogénicité (statut GRAS pour generally regarded as safe). Les bifidobactéries sont donc considérées comme non pathogènes et sont rarement impliquées dans des infections. On recense à ce jour quatre types d'effets secondaires : les

infections, les activités métaboliques délétères, une immunostimulation excessive et les transferts de gènes.

De rares cas d'infections liées à des souches probiotiques ont été rapportés par l'EFSA (European Food Safety Authority) mais uniquement chez des personnes immunodéprimées. Cette agence a établi depuis 2007 une liste des compléments alimentaires qualifiés sur leur présomption d'innocuité (QPS, qualified presumption of safety), qui est revue tous les ans.(58)

Depuis ce rapport de 2012, un seul cas de bactériémie a été rapporté chez un nouveau-né de très petit poids de naissance recevant un mélange de deux souches probiotiques.(64)

Concernant les lactobacilles, on les retrouve au niveau de la flore buccal qui est habituellement une flore de transit. Elles arrivent à adhérer à la muqueuse buccale et à coloniser durablement l'environnement. Les lactobacilles peuvent être isolés en quantité importante dans les caries actives. On pense qu'ils ne sont pas impliqués dans l'initiation des lésions dentaires mais constituent un facteur de prédisposition au développement de caries. Certaines souches sont aussi à l'origine de cas rares d'infections opportunistes chez des patients atteints de pathologies entraînant une immunodépression.(65)

Une revue portant sur 241 cas d'infection à *Lactobacillus* relève 129 cas de bactériémie, 74 cas d'endocardites et 39 infections localisées, entre 1950 et 2003. Le taux de décès a été évalué à 30% pour les bactériémies.(88)

Une patiente diabétique de 54 ans a développé une septicémie à *Lactobacillus rhamnosus* suite à la prise d'un probiotique. Ce cas met en lumière la possibilité de complications associées aux traitements probiotiques chez des personnes prédisposées soit immunodéprimés, soit diabétiques.(130)

De rares cas de septicémies ont été observés chez des patients immunodéprimés traités par Ultra-Levure®. Une septicémie fongique après translocation digestive chez un nouveau-né prématuré a été rapportée suite à une administration d'Ultra-Levure®. La voie manuportée d'un patient traité à un autre non traité mais fragile a été décrite. En 2007, une revue a décrit 92 cas d'infection à *Saccharomyces boulardii* dont la plupart étaient atteints d'affection digestive, porteur de cathéter intraveineux ou traité par antibiothérapie.(131)

Germes	Infection	Nombre de cas	Age moyen	Nombre de VVC (%)	Traitement par probiotique (%)	Source infectieuse (n)	Nombre de décès (directement liés aux probiotiques)
<i>Saccaromyces cerevisiae</i>	Fongémie	31	58 ans	25 (80%)	21 (68%)	<ul style="list-style-type: none"> • E (5) • EX (7) • E ou EX (19) 	11 (1)
<i>Lactobacillus</i>	Bactériémie	19	51 ans	7 (37%)	1 (5%)	<ul style="list-style-type: none"> • E (10) • EX (2) • E ou EX (7) 	0
Tous		50	56 ans	32 (64%)	22 (44%)	<ul style="list-style-type: none"> • E (15) • EX (9) • E ou EX (26) 	11 (1)

Tableau 6 : Cas de fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* et de bactériémies à *Lactobacillus* décrits dans la littérature de 1997 à 2007 chez l'adulte(88)

L'effet secondaire le plus sévère lors de l'administration de probiotiques a été rapporté lors d'un essai clinique chez des patients à haut risque de pancréatite aiguë.

Dans cet essai, 9 patients du groupe probiotique ont développé une ischémie intestinale dont 8 en sont décédés. La cause du décès n'a pas été clairement établie mais on suspecte la voie d'administration par tubage nasogastrique avec un apport massif de bactéries directement dans l'intestin grêle.

Les effets à long terme d'une supplémentation ne sont cependant pas documentés mais on estime que les risques sont très faibles.

- Transfert de gène de résistance aux antibiotiques

Un des risques lié aux probiotiques est le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques aux micro-organismes du microbiote commensale.

L'ensemble de ces gènes présents dans le microbiote intestinal est appelé résistome intestinal. Il comprend le résistome résident composé des bactéries du microbiote et le résistome exogène composé par les gènes de résistance des bactéries en transit.

Les probiotiques ne doivent pas être des réservoirs de gènes de résistance, ni pouvoir transférer cette résistance. Un certain nombre de probiotiques contiennent

des gènes de résistance tels que des gènes *tet* et *erm* chez les bactéries lactiques et *tet* chez *Bifidobacterium* y compris chez des souches « sensibles » à ces antibiotiques.

Ces gènes, dont le support est soit un chromosome soit des éléments génétiques mobiles (type plasmide, transposons) peuvent être transférés par différents mécanismes à d'autres bactéries de la même espèce ou non. Même si cela a pu être prouvé, cet évènement est très rare. Les recommandations actuelles sont d'éliminer les souches comportant des gènes acquis de résistance aux antibiotiques. Cela nécessite une analyse génomique approfondie des souches.(58)

Conclusion

Le microbiote intestinal, appelé auparavant flore intestinale, regroupe l'ensemble des micro-organismes qui sont hébergés dans le tube digestif. On sait maintenant que cet écosystème complexe tient une place importante dans la santé humaine.

Il est impliqué dans les fonctions métaboliques mais aussi dans la mise en place du système immunitaire, dans la lutte contre divers agents pathogènes. Le microbiote associé à son habitat est considéré comme un « deuxième cerveau ».

En cas de dysbiose, on voit apparaître des pathologies intestinales comme les maladies chroniques inflammatoires, les troubles fonctionnels intestinaux, les gastro-entérites mais aussi les maladies allergiques, les infections vaginales. Plus récemment, on a associé cette rupture d'équilibre aux maladies métaboliques ou neurologiques.

Les chercheurs se sont alors posé la question de l'intérêt d'utiliser des micro-organismes naturellement présents dans le microbiote pour rétablir cette dysbiose.

Les études disponibles dans les revues scientifiques sont de plus en plus nombreuses, sur les effets des probiotiques dans les différentes pathologies. Malgré toutes ces publications, leurs mécanismes d'action n'est pas encore clairement établis et des études complémentaires doivent encore être faites.

Actuellement, les indications reconnues sont le traitement de la gastro-entérite notamment chez l'enfant en complément de la réhydratation orale, la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et le transfert du microbiote fécal dans les infections récidivante à *Clostridium difficile*. Pour le reste des indications, les notions de dose, de souche, de mode d'administration doivent être établies. On observe un manque d'homogénéité des études, ce qui ne permet pas de comparer les résultats entre eux.

Il y a un manque d'informations chez les professionnels de santé pour pouvoir conseiller l'ensemble des compléments alimentaires contenant ces probiotiques qui s'offrent à lui. Les souches les plus documentés concernent *Saccharomyces boulardii* qui lui est reconnu comme médicament selon l'ANSM ainsi que *Lactobacillus rhamnosus GG*. Il faut rappeler la notion d'innocuité des souches utilisées qui est primordiale. Ainsi, on contre-indique leur usage chez les personnes de tous âges immunodéprimés.

1. Ruemmele F-M, Close R par C. L'effet du mode d'accouchement sur la colonisation intestinale : conséquences immunitaires à vie ? [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues16374088001201HS7](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/datarevues16374088001201HS7) [Internet]. 20 août 2013 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/829185/resultatrecherche/38>
2. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *J Pédiatrie Puériculture*. mai 2009;22(3):102-6.
3. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne* [Internet]. déc 2015 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866315011273>
4. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr*. janv 2014;72(1):15-21.
5. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0399832000310005533](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/datarevues0399832000310005533) [Internet]. 26 mars 2008 [cité 21 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/130208/resultatrecherche/7>
6. Amarenco G. Microbiote urinaire et troubles mictionnels. *Prog En Urol*. sept 2015;25(11):625-7.
7. Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext; 2004. 274 p.
8. CDU, HGE. Microbiote et immunité intestinale. Elsevier-Masson. oct 2014; Disponible sur: www.snfge.org
9. Rampal P. Colites infectieuses de l'adulte. John Libbey Eurotext; 2000. 288 p.
10. Caron F. Electrophorèse de l'ADN en champ pulsé. 1988;46;49.
11. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.
12. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/techniques-de-typage-bacterien>
13. Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext; 2004. 274 p.
14. MetaHIT: Objectives [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.metahit.eu/index.php?id=351>
15. Laboratoire Pileje. Et si la santé de demain passait par la microbiote. 2009.
16. Doré J, Multon M-C, Béhier J-M, XXXII les participants à la table ronde 2 des A de G, Affagard H, Andremont A, et al. Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan

- physiologique et thérapeutique ? [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00405957unassignS004059571730001X](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/00405957/unassign/S004059571730001X) [Internet]. 15 févr 2017 [cité 5 mars 2017]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1104049/resultatrecherche/23](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1104049/resultatrecherche/23)
17. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2010;34(4):7-16.
 18. Microbiote intestinal et santé [Internet]. [cité 5 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>
 19. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 12 mai 2011;473(7346):174-80.
 20. Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2010;34(4):17-23.
 21. Marteau P. Microbiote intestinal. *Gastroenterologie.* 2013;1-8.
 22. Gérard P, Bernalier-Donadille A. LES FONCTIONS MAJEURES DU MICROBIOTE INTESTINAL. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS228](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0007996000420HS228) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 26 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79238/resultatrecherche/5>
 23. Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Bacteroides sp. Strain D8, the First Cholesterol-Reducing Bacterium Isolated from Human Feces. *Appl Environ Microbiol.* 15 sept 2007;73(18):5742-9.
 24. Chapter 5. Vitamin B12 [Internet]. [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0b.htm>
 25. Goulet O, Joly F. Microbiote intestinal dans le syndrome du grêle court. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues03998320v34i4s1S0399832010700063](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/03998320v34i4s1S0399832010700063) [Internet]. 10 janv 2010 [cité 5 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/267538/resultatrecherche/3>
 26. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche E, Rousset M, Thenet S, Leturque A. La perméabilité intestinale dans les maladies métaboliques : porosité, ou étanchéité ? *Médecine Mal Métaboliques.* févr 2015;9(1):11-7.
 27. Lorrot M, Vasseur M. Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus. *J Pédiatrie Puériculture.* déc 2007;20(8):330-6.
 28. Coquerel D, Tamion F. Impact intestinal du choc septique. *Réanimation.* mars 2010;19(2):134-41.
 29. Heyman M. Antigènes alimentaires, barrière intestinale et immunité muqueuse. *Cah Nutr Diététique.* avr 2010;45(2):65-71.

30. Surawicz C-M. Le microbiote dans les diarrhées infectieuses. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2010;34(4):31-40.
31. Desseyn J-L, Gouyer V, Gottrand F. Modification à façon des propriétés physiques du mucus - Preuve de concept et applications potentielles. *médecine/sciences.* 1 déc 2015;31(12):1063-6.
32. Taale E, Savadogo A, Zongo C, Tapsoba F, Karou SD, Traore AS. Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne: cas des bactériocines. *Int J Biol Chem Sci.* 2016;10(1):384–399.
33. Heyman M. EFFETS DES PROBIOTIQUES SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : MÉCANISMES D'ACTION POTENTIELS. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS269](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0007996000420HS269) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79245/resultatrecherche/1>
34. Heyman M, Heuvelin É. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutr Clin Métabolisme.* juin 2006;20(2):85-94.
35. Bongrand P. Physiologie des cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques. *EMC Hématologie.* 2014;1-18.
36. Bertin. les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: aspects immunologiques. 2013.
37. Apoil P-A. Bases immunologiques de la tolérance orale. *Rev Fr Allergol.* avr 2013;53(3):239-42.
38. Boschetti G, Nancey S, Kanjarawi R, Almeras T, Ruel K, Kaiserlian D, et al. Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 juin 2012;19(6):446-54.
39. Quévrain E, Seksik P. Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. *Presse Médicale.* janv 2013;42(1):45-51.
40. Joly F, Coffin B, Messing B. Rôle de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique, cancer colorectal exclus). [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues098505620021000207000350](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/098505620021000207000350) [Internet]. 25 juin 2007 [cité 8 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/64225/resultatrecherche/18>
41. Cani PD. Modulation nutritionnelle du microbiote intestinal : impact sur la perméabilité intestinale et les désordres métaboliques. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1957255700030003280](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/1957255700030003280) [Internet]. 18 juin 2009 [cité 28 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/219277/resultatrecherche/35>
42. Cani PD, Delzenne NM. Lipides et inflammation postprandiale : impact du microbiote intestinal. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00079960v46i5S0007996011000988](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/00079960v46i5S0007996011000988) [Internet]. 11 oct 2011 [cité

- 28 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/670215/resultatrecherche/47>
43. Dine Thierry. Cours sur les troubles fonctionnelles intestinaux. Faculté de Pharmacie; 2013.
 44. Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 17 nov 2014;588(22):4120-30.
 45. Philippe Seksik. Microbiote et maladies inflammatoires chroniques intestinales. 2011;
 46. Cosnes J, Seksik P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : de la sulfasalazine aux biothérapies. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues03998320v33i8-9S0399832009002413](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/revues/03998320v33i8-9S0399832009002413) [Internet]. 21 sept 2009 [cité 14 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/226460/resultatrecherche/1>
 47. Ruemmele F-M, Goulet O. PROBIOTIQUES ET PATHOLOGIES DIGESTIVES DE L'ENFANT. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS245](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/revues/0007996000420HS245) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79241/resultatrecherche/3>
 48. Tougeron D. Carcinogénèse colorectale, données fondamentales. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesses09-65045](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/revues/09-65045) [Internet]. 26 juin 2014 [cité 19 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/905231/resultatrecherche/2>
 49. Petit C, Oswald E, Nougayrede J-P. Rôle des génotoxines produites par des bactéries du microbiote dans le cancer colorectal. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1773035Xv2013i456S1773035X13722263](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/revues/1773035Xv2013i456S1773035X13722263) [Internet]. 25 nov 2013 [cité 19 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/853186/resultatrecherche/1#N10360>
 50. Clément K. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la nutrition ? *Cah Nutr Diététique.* déc 2015;50(6):6S22-6S29.
 51. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci CMLS.* janv 2016;73(1):147-62.
 52. Nicolas S. Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. *Rev Fr Allergol.* avr 2016;56(3):133-4.
 53. Ferreira CM, Vieira A, Thomaz L, Vinolo MAR, Oliveira FA, Curi R, et al. The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases. *J Immunol Res.* 18 sept 2014;2014:e689492.
 54. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale.* janv 2016;45(1):7-19.

55. Francisco Guarner, Aamir G.Khan. Probiotiques et Prébiotiques [Internet]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2011. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org>
56. Anukam KC, Reid G. Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's observation. *Commun Curr Res Educ Top Trends Appl Microbiol.* 2007;1:466–474.
57. Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : définitions. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS27](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/79233/resultatrecherche/1) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79233/resultatrecherche/1>
58. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect.* juin 2014;16(2):33-43.
59. Prébiotiques et fonctions gastro-intestinales : revue des effets et des perspectives. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000380006346](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2frdatarevues0007996000380006346) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 3 juin 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79027/resultatrecherche/1>
60. Liang M-T, éditeur. Probiotics [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cité 21 mars 2016]. (Microbiology Monographs; vol. 21). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-20838-6>
61. Institut national de la santé et de la recherche médicale [Internet]. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/>
62. Le concept de probiotique : historique, définition et principales caractéristiques. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1294550100040004234](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2frdatarevues1294550100040004234) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 17 juin 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/77554/resultatrecherche/7>
63. Flourié B, Nancey S. PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DES PROBIOTIQUES. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS238](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2frdatarevues0007996000420HS238) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79240/resultatrecherche/1>
64. M.-J. Butel, Waligora-Dupriet. *Bifidobacterium.* EMC. 2015;10(2):1-7.
65. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1294550100061-C135](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2frdatarevues1294550100061-C135) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 14 juin 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/77609/resultatrecherche/1>
66. Improving industrial yeast strains: Exploiting natural and artificial diversity (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/261570118_Improving_industrial_yeast_strains_Exploiting_natural_and_artificial_diversity

67. Kimse M. Caractérisation de l'écosystème cœcal et santé digestive du lapin: contrôle nutritionnel et interaction avec la levure probiotique *Saccharomyces cerevisiae* [Internet]. Institut National Polytechnique de Toulouse; 2009 [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000752/>
68. Un probiotique pas comme les autres : d'une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés [Internet]. ResearchGate. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/250700482_Un_probiotique_pas_comme_les_autres_d'une_histoire_tropicale_a_des_proprietes_biologiques_et_des_effets_cliniques_prouves
69. Burgain J, Gaiani C, Jeandel C, Cailliez-Grimal C, Revol A-M, Scher J. Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00079960v47i4S0007996012000326](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/00079960v47i4S0007996012000326) [Internet]. 8 nov 2012 [cité 23 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/744169/resultatrecherche/3>
70. Groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/panels/nda>
71. Bourlioux P, Braesco V, Mater DDG. Yaourts et autres laits fermentés. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues00079960v46i6S0007996011000952](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/00079960v46i6S0007996011000952) [Internet]. 13 déc 2011 [cité 23 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/679687/resultatrecherche/8>
72. OMS | Les maladies liées à l'eau [Internet]. WHO. [cité 4 juill 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/diarrhoea/fr/
73. Dupont C. Diarrhées aiguës de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. mai 2010;23(2):84-95.
74. LACTOBACILLUS GG ADMINISTERED IN ORAL REHYDRATION SOLUTION TO CHILDREN WITH ACUTE DIARRHEA: A MULTICENTER EUROPEAN TRIAL [Internet]. ResearchGate. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/290849836_LACTOBACILLUS_GG_ADMINISTERED_IN_ORAL_REHYDRATION_SOLUTION_TO_CHILDREN_WITH_ACUTE_DIARRHEA_A_MULTICENTER_EUROPEAN_TRIAL
75. Goulet O. Effets de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement et la prévention des diarrhées de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. nov 2009;22(7-8):337-40.
76. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. sept 2014;5(3):285-93.
77. BioGaia. Exclusivité du *Lactobacillus reuteri* Protectis (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938). 2016.

78. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actual Pharm.* sept 2013;52(528):22-6.
79. Protection contre des maladies intestinales par des probiotiques. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000380006363](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0007996000380006363) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79029/resultatrecherche/2](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/79029/resultatrecherche/2)
80. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Can Med Assoc J.* 15 août 2006;175(4):377-83.
81. Bourlioux P, Megerlin F, Corthier G, Gobert J-G, Butel M-J. Pourquoi la flore intestinale a-t-elle vocation à devenir médicament? *Ann Pharm Fr.* sept 2014;72(5):325-9.
82. Maire F. La transplantation fécale : un traitement d'avenir de la colite à *Clostridium difficile*? *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 avr 2012;19(4):285-8.
83. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2>
84. Fumery M, Corcos O, Kapel N, Stefanescu C, Thomas M, Joly F. Intérêt et technique de la transplantation fécale. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues22106545v15i4S2210654513000707](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/22106545v15i4S2210654513000707) [Internet]. 12 mai 2013 [cité 2 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/856192/resultatrecherche/16>
85. Une transplantation fécale pour les colites récidivantes à *Clostridium difficile*. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1773035X0043045022](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/1773035X0043045022) [Internet]. 28 févr 2013 [cité 26 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/790879/resultatrecherche/5>
86. Fecal Transplant via Retention Enema for Refractory or Recurrent *Clostridium difficile* Infection [Internet]. ResearchGate. [cité 27 mars 2017]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/221771664_Fecal_Transplant_via_Retention_Enema_for_Refractory_or_Recurrent_Clostridium_difficile_Infection
87. Cailhol J, Bouchaud O. Turista: diarrhées du voyageur. *Presse Médicale.* avr 2007;36(4):717-22.
88. Graf C, Sarasin FP. Probiotiques: efficacité et dangerosité. *Rev Médicale Suisse.* 17 oct 2007;3(129):2350-4.
89. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis.* 1 mars 2007;5(2):97-105.

90. Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« Helicobacter pylori ». [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraiteses09-46465](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/66583/resultatrecherche/1) [Internet]. 26 oct 2007 [cité 5 mars 2017]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/66583/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/66583/resultatrecherche/1)
91. Courillon-Mallet A. Traitement de l'infection à Helicobacter pylori. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07554982003703P207008354](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/132257/resultatrecherche/5) [Internet]. 28 mars 2008 [cité 5 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/132257/resultatrecherche/5>
92. Helicobacter [Internet]. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: http://www.helicobacter.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=83:quel-est-le-traitement-de-linfection-a-h-pylori&catid=86:traitements-de-linfection-a-helicobacter-pylori&Itemid=482
93. Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v31i8S0248866310004984](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/261427/resultatrecherche/5) [Internet]. 8 mai 2010 [cité 11 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/261427/resultatrecherche/5>
94. Duboc H, Dior M, Coffin B. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v37i8S0248866316000266](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1069432/resultatrecherche/8) [Internet]. 25 juill 2016 [cité 30 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1069432/resultatrecherche/8>
95. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Marteau P. Probiotiques et intestin irritable : à propos d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur l'efficacité du mélange de souches Lactibiane Référence sur les symptômes associés à l'intestin irritable. *Médecine Nutr.* 2007;43(4):157-60.
96. Gourcerol G, Melchior C, Leroi A-M, Ducrott P. Traitement du syndrome de l'intestin irritable : où en est-on ? *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 nov 2013;20(9):752-65.
97. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, et al. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* févr 2015;47(2):119-24.
98. Altwegg R, Peyrin-Biroulet L. Maladie de Crohn chez l'adulte. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraiteses09-73022](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1048893/resultatrecherche/56) [Internet]. 21 avr 2016 [cité 14 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1048893/resultatrecherche/56>
99. Hépatogastro-entérologie [Internet]. iPublishcentral. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.doc-distant.univ-lille2.fr/epubreader/hpatogastroentérologie-chirurgie-digestive>
100. Dine Thierry. Cours de pharmacologie ; Les maladies inflammatoires chroniques intestinales. 2013.

101. Pochite après anastomose iléo-anale avec réservoir. /data/revues/03998320/00210004/299/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 2 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/97808>
102. Girardin M, Frossard J-L. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Médicale Suisse*. 5 sept 2012;8(352):1674-6, 1678.
103. Piquet M-A, Gloro R, Justum A-M, Reimund J-M. Traitements nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ? [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0399832000300002262](http://www.em-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0399832000300002262) [Internet]. 26 mars 2008 [cité 14 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/129766/resultatrecherche/6>
104. iPubli-Inserm [Internet]. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/>
105. Boutron-Ruault M-C. Probiotiques et cancer colorectal. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues098505620021000207000313](http://www.em-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues098505620021000207000313) [Internet]. 25 juin 2007 [cité 6 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/64224/resultatrecherche/63>
106. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique – FMC-HGE [Internet]. [cité 20 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/biomarqueurs-des-cancers-colorectaux-utiles-en-pratique-clinique/>
107. Pool-Zobel BL, Sauer J. Overview of experimental data on reduction of colorectal cancer risk by inulin-type fructans. *J Nutr*. nov 2007;137(11 Suppl):2580S-2584S.
108. Thabuy MB, Ratsimbazafy L. Effets des probiotiques chez les enfants prématurés. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 1 sept 2011;14(4):315-21.
109. Castan L, Colas L, Bouchaud G, Bodinier M, Barbarot S, Magnan A. Hypothèse hygiéniste : où en est-on ? Compte rendu de l'atelier « Allergies » du DHU 2020 « Médecine personnalisées des maladies chroniques ». *Rev Fr Allergol*. juin 2016;56(4):364-71.
110. Grangette C. PROBIOTIQUES ET RÉGULATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ALLERGIQUE ET INFLAMMATOIRE. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS276](http://www.em-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000420HS276) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 9 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79246/resultatrecherche/1>
111. Chouraqui J-P, Dupont C, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Darmaun D, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0929693X0015000408001280](http://www.em-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0929693X0015000408001280) [Internet]. 28 avr 2008 [cité 6 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/152205/resultatrecherche/70>
112. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitespo06-50795](http://www.em-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitespo06-50795)

[Internet]. 2 août 2013 [cité 29 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/779824/resultatrecherche/4>

113. Peut-on prévenir l'atopie de l'enfant par l'administration de probiotiques chez la femme enceinte ? [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000380006369](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0007996000380006369) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 29 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79030/resultatrecherche/9>
114. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder J-F. Dermate atopique. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesde298-45829](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traitesde/298-45829) [Internet]. 17 mai 2016 [cité 18 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1055833/resultatrecherche/19>
115. Lacour J-P. Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique ? *Ann Dermatol Vénérologie*. janv 2015;142:S18-22.
116. CHIAVERINI C. Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant ? [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0151963801320HS1243](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0151963801320HS1243) [Internet]. 29 avr 2008 [cité 18 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/155547/resultatrecherche/6>
117. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues1294550100090002139](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/1294550100090002139) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/77757/resultatrecherche/1>
118. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0368231500310005485](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0368231500310005485) [Internet]. 3 sept 2008 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/114512/resultatrecherche/4>
119. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues11565233v20i2S1156523310000089](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/11565233v20i2S1156523310000089) [Internet]. 6 août 2010 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/254127/resultatrecherche/11>
120. Kern AM, Bohbot JM, Cardot JM. Traitement préventive de la candidose vulvovaginale récidivante par probiotique vaginal: résultats de l'étude observationnelle Candiflore. *Lett Gynécol*. 2012;370:34–37.
121. Cornu F, Lagier J-C, Tsimaratos M, Raoult D. Étude par culture du microbiote urinaire en pédiatrie. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0929693Xv23i6S0929693X16301191](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0929693Xv23i6S0929693X16301191) [Internet]. 19 mai 2016 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1056245/resultatrecherche/1>
122. Charles M-A. Épidémiologie des obésités de l'adulte. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgn10-51421](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traitesgn/10-51421) [Internet]. 28 mars 2015 [cité 16 févr

2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/965490/resultatrecherche/6>

123. OMS | 10 faits sur l'obésité [Internet]. WHO. [cité 16 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/fr/>
124. Blasco-Baque V, Serino M, Burcelin R. La thérapie métabolique à l'interface entre l'homme et le microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr.* janv 2013;71(1):34-41.
125. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 24 févr 2016;postgradmedj-2015-133285.
126. Hara N, Alkanani AK, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, Frank DN, et al. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clin Immunol.* févr 2013;146(2):112-9.
127. Dubois-Laforgue D. Susceptibilité au diabète de type 1 et microbiote intestinal. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues19572557v10i3s1S1957255716301018](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/19572557v10i3s1S1957255716301018) [Internet]. 21 juin 2016 [cité 22 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1065133/resultatrecherche/3>
128. Fond G. Microbiote intestinal : un rôle potentiel dans les troubles psychiatriques majeurs. *Médecine.* 1 janv 2016;12(1):17-21.
129. Andréjak C, Delhaes L. Le microbiome pulmonaire en 2015 - Une fenêtre ouverte sur les pathologies pulmonaires chroniques. *médecine/sciences.* 1 nov 2015;31(11):971-8.
130. Zein EF, Karaa S, Chemaly A, Saidi I, Daou-Chahine W, Rohban R. Septicémie à *Lactobacillus rhamnosus* chez une patiente diabétique prenant un traitement probiotique. *Ann Biol Clin (Paris).* 14 mars 2008;66(2):195-8.
131. Chioukh FZ, Hmida HB, Ameer KB, Toumi A, Monastiri K. Septicémie à *Saccharomyces cerevisiae* chez un prématuré traité par Ultra-Levure[®]. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0399077Xv43i8S0399077X13001716](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0399077Xv43i8S0399077X13001716) [Internet]. 9 mai 2013 [cité 12 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/831889/resultatrecherche/1>

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE
LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016 / 2017

Nom : BULTEL

Prénom : Alicia

Titre de la thèse : Les probiotiques aujourd'hui, où en est-on ?

Mots-clés : Microbiote intestinal, dysbiose, immunité, effet barrière, probiotique, pathologie intestinale, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, diarrhée, bactéries, bifidobactéries, lactobacilles, prébiotique, transplantation fécale

Résumé : A l'heure actuelle, le marché des probiotiques est en pleine expansion. De nombreux compléments alimentaires sont disponibles pour le pharmacien et le grand public mais le problème est que ceux-ci sont encore mal connus. On considère que ce sont de « bonnes » bactéries ayant des effets positifs pour la santé humaine en renforçant la flore intestinale ou vaginale. C'est ce « microbiote » intestinal qui est reconnu aujourd'hui comme un acteur majeur, garant de l'homéostasie intestinale. En cas de rupture de cet équilibre, on observe de nombreuses pathologies digestives mais aussi extra-digestives.

L'indication reconnue des probiotiques est la gastro-entérite mais les probiotiques ont montré leur efficacité dans de nombreuses autres pathologies comme les MICI, les diarrhées post-antibiotiques notamment grâce à la transplantation fécale, la dermatite atopique, la mycose vaginale.

Les résultats positifs incitent à continuer et approfondir les études afin de déterminer la souche et la dose exacte à utiliser. La notion d'innocuité est un critère essentiel lors de la production d'un probiotique ainsi que le respect des contre-indications.

Membres du jury :

Président : M. Hermann Emmanuel, Maître de conférences des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie Lille2

Assesseur(s) :

M. Hennebelle Thierry, Professeurs des Universités en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie Lille2

Mme Singer Elisabeth, Maître de conférences des Universités en Bactériologie, Faculté de Pharmacie Lille2

Membre(s) extérieur(s) : Vo Phi Lam, Pharmacien adjoint, Pharmacie